

**Untersuchung des teratogenen Risikos
von Bromocriptin bei der
Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität**

Gertrud M. T. Wagner

München 1987



Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Vorstand: Professor Dr.Dr.h.c.J.Zander

**Untersuchung des teratogenen Risikos
von Bromocriptin bei der
Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Gertrud M. T. Wagner
aus Augsburg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr.H.-K.Rjosk

Mitberichterstatter: Professor Dr.Dr.h.c.J.Zander

Dekan: Professor Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 12. November 1987

Meinen Eltern

in Dankbarkeit

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr.H.-K.Rjosk
danke ich für die freundliche
überlassung des Themas und
für die übernahme des Referates,
Herrn Professor Dr.Dr.h.c.J.Zander
für die übernahme des Korreferates.

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Prolaktin	1
1.2. Hyperprolaktinämie	4
1.2.1. Ursachen der Hyperprolaktinämie	5
1.2.2. Hyperprolaktinämie und Fruchtbarkeit	8
1.2.3. Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität	11
1.2.3.1. Operation	12
1.2.3.2. Radiotherapie	14
1.2.3.3. Medikamente	15
2. PROBLEMSTELLUNG	20
3. PATIENTINNEN UND METHODEN	22
3.1. Patientinnen	22
3.2. Auswertung der Daten	25
3.2.1. Meßdaten bei Geburt : Schwangerschaftsdauer	25
3.2.2. Postnatale Entwicklung	25
3.2.3. Korrelation der Meßdaten mit Bromocriptin-Dosis	27
3.2.4. Diagnosen und Nebenfunde	27
3.3. Statistische Methoden	28
3.3.1. Signifikanzberechnung	28
3.3.2. Korrelation und Regression	30

	Seite
4.	ERGEBNISSE 32
4.1.	Meßdaten bei Geburt 32
	: Schwangerschaftsdauer 32
4.2.	Postnatale Entwicklung 34
4.2.1.	Gewicht: Zunahme U 1 - U 8 34
4.2.1.1.	Mädchen 34
4.2.1.2.	Knaben 37
4.2.2.	Körperlänge: Wachstum U 1 - U 8 40
4.2.2.1.	Mädchen 40
4.2.2.2.	Knaben 43
4.2.3.	Kopfumfang: Zunahme U 1 - U 8 46
4.2.3.1.	Mädchen 46
4.2.3.2.	Knaben 49
4.3.	Korrelation der Meßdaten mit Bromocriptin-Dosis 52
4.3.1.	Geburtsgewicht : Bromocriptin-Dosis 54
4.3.2.	Geburtsgröße : Bromocriptin-Dosis 56
4.3.3.	Kopfumfang bei Geburt : Bromocriptin-Dosis 56
4.4.	Diagnosen und Nebenfunde 58
5.	DISKUSSION DER ERGEBNISSE 64
6.	ZUSAMMENFASSUNG 70
7.	LITERATURVERZEICHNIS 71

1. EINLEITUNG

1.1. Prolaktin

Prolaktin ist ein einkettiges Proteohormon, das in den azidophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) gebildet und aus diesen episodisch sezerniert wird.

Noch in den sechziger Jahren wurde die Existenz eines eigenständigen, laktotropen Hypophysenvorderlappenhormons beim Menschen stark bezweifelt, jedoch mit seiner Isolierung aus menschlichen Hypophysen im Jahre 1971 endgültig nachgewiesen (53,80,82).

Menschliches Prolaktin (hPRL) besteht aus 198 Aminosäuren, 3 Disulfidbrücken, bei einem Molekulargewicht von 22000 (124). Der normale Plasma-PRL-Spiegel liegt unter 32,5 µg/l bei Frauen und unter 25 µg/l bei Männern (136). Die Sekretion von Prolaktin unterliegt, wie die der übrigen HVL-Hormone, der Regulation des Hypothalamus, wird jedoch im Gegensatz zu letzteren vorwiegend inhibitorisch geregelt (37,87). Ein chemisch über längere Zeit nicht eindeutig identifizierter Prolaktin-Inhibitor-Faktor (PIF) wird von tubero-infundibulären Neuronen des Hypothalamus abgegeben (49) und gelangt über die im Hypophysenstiel verlaufenden hypophysären Portalgefäße zu den Prolaktin-produzierenden Zellen der Hypophyse. Die anfängliche Vermutung, daß der Neurotransmitter Dopamin mit PIF identisch sei (74,126), gilt heute als gesichert.

Trotz der Dominanz der inhibitorischen Regulation ist eine wesentlich größere Anzahl an Prolaktin-sekretionsfördernden Faktoren bekannt, welche zu einem zeitlich limitierten, physiologisch erhöhten Prolaktinspiegel führen.

Bereits 1972 wurde von Frantz et al. (36) über die Fähigkeit der Östrogene, hPRL-Sekretion zu induzieren, berichtet. Erhöhte Prolaktinsekretion findet sich während der Schwangerschaft (102), bedingt durch steigende Östradiolkonzentrationen.

Ein postuliertes, noch nicht definiertes Prolaktin-Releasing-Hormon (PRH) (87), scheint von untergeordneter Bedeutung zu sein, desgleichen das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH), welches den einzigen chemisch isolierten Komponenten hypothalamischer Extrakte darstellt, der die PRL-Sekretion stimuliert, gleichfalls aber keine physiologische Rolle bei der Sekretion spielt (123).

Ebenfalls von sekundärer Bedeutung ist der stimulatorische Effekt von Serotonin (22), jedoch experimentell nachgewiesen und durch Serotonin-Antagonisten unterdrückbar (60,88).

Weitere physiologische Ursachen einer erhöhten Prolaktinsekretion sind Schlaf (116), Stimulierung der Brustwarzen, körperliche Tätigkeit, Insulin-induzierte Hypoglykämie, Coitus sowie physischer und psychischer Streß (95,144). Ebenso können Prostaglandine den PRL-Spiegel erhöhen. Nach intravenösen Injektionen von PGE_1 , PGE_2 und PGF_2 wurde in allen Fällen ein Anstieg des Plasma-Prolaktin-Spiegels gefunden (117).

Die Funktion, welche Prolaktin beim Menschen ausübt, ist noch weitgehend unerforscht. Seine gesicherte und wichtigste physiologische Bedeutung liegt in der Beeinflussung von Mammogenese, Galaktopoese und Laktogenese, wobei v.a. bei letzterer die Steroidkonzentration einen wesentlich mitbestimmenden Faktor darstellt (93,131): die erhöhte Steroidkonzentration während der Schwangerschaft hemmt, ihr Abfall nach der Geburt fördert das Einsetzen der Laktation.

Wie durch Saito und Saxena (114) nachgewiesen wurde, weist menschliches Ovarialgewebe, insbesondere das Corpus luteum, prolaktinspezifische Rezeptoren auf. Die Rolle von Prolaktin für den Ablauf des ovariellen Zyklus ist noch unklar, ein luteotroper Effekt scheint aber wahrscheinlich. So läßt sich z.B. durch eine Bromocriptin-induzierte Hypoprolaktinämie eine Corpus-luteum-Insuffizienz mit einer verminderten Progesteronsynthese erzeugen (121).

Daneben scheint PRL noch eine Rolle bei zahlreichen Stoffwechselprozessen, v.a. dem Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel, der Osmoregulation, dem Energiestoffwechsel der Spermatozoen und der Androgenproduktion der Nebennierenrinde zu spielen. Diese Funktionen sind jedoch, wie bereits erwähnt, überwiegend ungeklärt.

1.2. Hyperprolaktinämie

Hyperprolaktinämie als mögliche Ursache einer Amenorrhoe, mit oder ohne Galaktorrhoe, wurde erst vor ungefähr 16-18 Jahren zur Frage erhoben, doch wurde zu diesem Zeitpunkt ihr Vorkommen als zu selten eingestuft, um klinische Relevanz zu erlangen.

Erst nach der Entwicklung spezifischer Bioassays (35,66) und als etwas später Hwang, Guyda und Friesen (53) im Jahre 1971 den ersten Radioimmunoassay (RIA) entwickelten, welcher menschliches Prolaktin quantifiziert und nicht mit dem strukturell ähnlichen, menschlichen Wachstumshormon (GH) reagiert, führte die ausgedehnte klinische Anwendung dieser Assays letztlich dazu, daß Hyperprolaktinämie heute zu einer äußerst geläufigen Verdachtsdiagnose bei Frauen mit sekundärer Amenorrhoe wurde. Rjosk (111) ermittelte den Anteil hyperprolaktinämischer Störungen bei 750 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe mit 18,8 % und primärer Amenorrhoe mit 8 %. Nach den Ergebnissen mehrerer Arbeitsgruppen schwankt die Häufigkeit des Auftretens von Hyperprolaktinämien zwischen 10 und nahezu 30 % des untersuchten amenorrhoeischen Krankengutes (Übersicht in 81).

1.2.1. Ursachen der Hyperprolaktinämie

Bereits 1855 beschrieben Chiari et al. ein Syndrom, welches aus persistierender postpartaler Laktation und Amenorrhoe, verbunden mit einer Involution des Uterus besteht. Frommel präzisierte 1882 die klinischen Symptome dieses Syndroms und im Jahre 1953 berichteten Argonz und del Castillo von einem ähnlichen Erscheinungsbild, jedoch unabhängig von einer Schwangerschaft. Forbes et al. beschrieben ein Syndrom mit Galaktorrhoe und Amenorrhoe bei Vorliegen eines Hypophysentumors im Jahre 1954. Doch war das klinische Bild des Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndroms mehr als ein Jahrhundert bekannt, bevor die zugrunde liegende endokrine Störung definiert werden konnte.

Die Ursachen eines pathologisch erhöhten Serum-Prolaktin-Spiegels, welcher im Gegensatz zur physiologischen Sekretionssteigerung zum Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom führen kann, sind zahlreich und diese Tatsache resultierte in einer Fülle verschiedener Einteilungen und Eponymen.

Hier eine mögliche Einteilung der Ursachen nach Rjosk (111) sowie Flückiger, del Pozo und von Werder (33):

1. Medikamentös bedingte Blockade der Dopamin-Rezeptoren bzw. Hemmung der Dopaminsekretion
2. Unterbrechung der hypophysären Portalgefäße
3. Vermehrung Prolaktin-produzierender Zellen
4. Überwiegen der Prolaktin-sekretionsfördernden Faktoren über PIF (Hyperprolaktinämie assoziiert mit anderen Endokrinopathien sowie nicht-endokrinen Erkrankungen)



ad 1: Neben einer hochdosierten östrogen-Therapie sind zahlreiche weitere Medikamente als Induktoren eines erhöhten Prolaktinspiegels bekannt (132). Über eine Blockade der Dopamin-Rezeptoren wirken Neuroleptika (Phenothiazine, Sulpirid, Pimozid, Butyrophenon), Thymoleptika (Imipramin, Amitryptilin), Antiemetika (Metoclopramid) und Antihypertonika (Alphamethyl-Dopa), während das Antihypertonikum Reserpin die Dopaminsekretion hemmt. Die Therapie mit Psychopharmaka führt jedoch nicht unweigerlich zur Hyperprolaktinämie (9,10), sondern ist z.B. bei Phenothiazin und seinen Derivaten von der Dauer der Therapie und dem Alter der Patienten abhängig (25). Des weiteren können auch Morphin und Methadon den Plasma-Prolaktinspiegel erhöhen (41).

ad 2: Störungen unterschiedlicher Genese können zu einer Unterbrechung des PIF-Transports im Hypophysenstiel führen: Supraselläre Tumoren (z.B. Craniopharyngiome, Sponggioblastome, Metastasen), chronischer Hydrocephalus internus, Zysten, Entzündungen der basalen Hirnhäute, Vernarbungen, operative Hypophysenstieldurchtrennungen, suprasellär extendierende Hypophysenadenome (nicht hormonaktiv). Allen gemeinsam ist die Verminderung bzw. Aufhebung der hypothalamischen Prolaktin-Inhibition.

ad 3: Während die schwangerschaftsbedingte Hypertrophie und Hyperplasie der Hauptzellen des HVL eine physiologische, reversible Veränderung darstellt, bedingen die chromophoben und eosinophilen Prolaktin-produzierenden Adenome der Hypophyse (Prolaktinome) einen pathologisch gesteigerten Hormonspiegel. Hypophysenadenome als Ursache der Hyperprolaktinämie galten lange Zeit als Seltenheit, bis die Entwicklung einer neuen, hochauflösenden, axialen Computertomographie im Gegensatz zur alleinigen Abbildung der Sella

turcica bei früheren radiologischen Methoden, die Darstellung der Hypophyse selbst ermöglichte und sich somit die diagnostische Treffsicherheit enorm erhöhte (65).

Heute schwanken die Angaben über den Nachweis eines Prolaktinoms als Ursache der Hyperprolaktinämie zwischen 20 und 90 % (120), wobei ein Grund für diese große Variation darin liegt, daß zahlreiche Diagnosen einer "funktionellen" Hyperprolaktinämie sich später als Mikroprolaktinom erweisen, ein Umstand, der die Existenz einer funktionellen, durch hypothalamisches Derangement hervorgerufenen Hyperprolaktinämie in Zweifel geraten ließ (17,27,84,86,115,120,133,143).

Makroprolaktinome mit einem Durchmesser von mehr als 10 mm führen in der Regel zu einer Vergrößerung der Sella turcica und bereiten selten diagnostische Schwierigkeiten. Dagegen sollte jedes ungeklärte Amenorrhoe-Galaktorrhoe-Syndrom bzw. unklare PRL-Konzentrationen $>75 \mu\text{g/l}$ (108) einer sorgfältigen computertomographischen Untersuchung zugeführt werden, da die in diesen Fällen angewandten Stimulations- und Suppressionstests mit Chlorpromazin, TRH, L-Dopa und LHRH wohl Normabweichungen, jedoch keine tumorspezifischen Abweichungsmuster aufzeigen können und sich in vielen Fällen hinter einem "Chiari-Frommel-" oder "Ahumada-Argonz-del Castillo-Syndrom" tatsächlich ein Mikroadenom verbirgt (133).

Die Höhe der basalen Prolaktin-Serumkonzentration korreliert mit der möglichen Existenz eines Tumors und ist somit ein extrem genauer Tumormarker. Bei Konzentrationen über $100 \mu\text{g/l}$ ist ein radiologisch nachweisbares Prolaktinom sehr wahrscheinlich, eine Konzentration über $500 \mu\text{g/l}$ gilt als praktisch beweisend (56,67,130). Desgleichen findet

sich meist eine Übereinstimmung zwischen Prolaktin-Konzentration und Größe des Tumors (30,31,63,68).

ad 4: Hyperprolaktinämie gilt als Begleiterscheinung zahlreicher endokriner und nicht-endokriner Erkrankungen. So findet sich ein erhöhter PRL-Spiegel bei Hypo- und Hyperthyreose, beim Cushing Syndrom, Akromegalie, dem Syndrom der polyzystischen Ovarien, bei chronischen Stresssituationen, chronischer Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und auch bei ektopter Prolaktin-Produktion im Rahmen eines paraneoplastischen Syndroms. Deshalb sollte bei erhöhten PRL-Spiegeln das mögliche Vorhandensein eines Hypernephroms oder Lungenkarzinoms berücksichtigt werden und ebenfalls an Tumoren anderer endokriner Drüsen wie z.B. Nebenschilddrüse und Pankreas gedacht werden, da Prolaktinome auch bei der multiplen endokrinen Adenomatose Typ I auftreten (18,79, 105).

1.2.2. Hyperprolaktinämie und Fruchtbarkeit

Prolaktin spielt eine wesentliche Rolle hinsichtlich Störungen der weiblichen Reproduktion. Während aus einer sich vor der Menarche manifestierenden Hyperprolaktinämie eine Pubertas tarda oder eine primäre Amenorrhoe resultieren, stellen sich im fertilen Alter mit steigenden Serum-Prolaktinspiegeln Zyklusstörungen ein, welche von einer anfänglichen Corpus-luteum-Insuffizienz mit oder ohne Praemenstruellem Syndrom über eine anovulatorische Oligomenorrhoe bis hin zur sekundären Amenorrhoe fließend ineinander übergehen können (119).

Weitere Symptome beinhalten Hirsutismus, Libidoverlust und in ca. 70 % aller Fälle eine beidseitige Galaktorrhoe (107). Auch beim Syndrom der polyzystischen Ovarien sind erhöhte PRL-Spiegel beobachtet worden (26,32) und andererseits wiesen Patientinnen mit dem klassischen Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndrom fibro- und sklerozystisch veränderte Ovarien auf (78).

Da Hyperprolaktinämie konsequenterweise zu einer funktionellen Sterilität führt, ist ohne Behandlung eine Schwangerschaft bei solchen Patientinnen unüblich.

Noch nicht geklärt ist allerdings der Mechanismus, nach welchem erhöhte PRL-Konzentrationen die ovarielle Regulation stören, doch ist bekannt, daß dies sowohl auf hypothalamischer als auch ovarieller Ebene erfolgt. Die Störung auf hypothalamischer Ebene vollzieht sich über eine Beeinträchtigung der endogenen LHRH-Sekretion, auf welche

- a) ein gestörter positiver Östrogen-Rückkopplungseffekt (2,40), d.h. nach Östrogen-Applikation wird kein stimulierender Effekt auf die LH-Sekretion beobachtet,
- b) eine fehlende rhythmische LH-Sekretion (12,13,16),
- c) ein normaler Anstieg der ovariellen Östrogen-Produktion nach Gonadotropin- bzw. LHRH-Stimulation (3,75) sowie manchmal nach langjähriger Hyperprolaktinämie
- d) ein reversibler, hypogonadotroper Hypogonadismus (107) hinweisen.

Im Serum hyperprolaktinämischer Frauen werden gewöhnlich ein erniedrigter Östrogen- und ein normaler bis erniedrigter basaler LH/FSH-Spiegel gefunden, wobei als Nebeneffekt eines langanhaltenden Östrogendefizits Dyspareunie und eine chronische Osteoporose entstehen können (54).

Auf ovarieller Ebene scheint Prolaktin die gonadale Empfindsamkeit gegenüber Gonadotropinen herabzusetzen. Mroueh und Siler-Khodr (90) zeigten, daß bei hyperprolaktinämischen Frauen keine Ovulation durch die übliche Dosis von hMG, hCG und Clomiphen induziert werden kann und Demura et al. (24) wiesen durch in vitro Versuche mit ovariellm Gewebe nach, daß ovines Prolaktin die Wirkung von hCG hemmt. Für die normale Funktion des Corpus luteum scheinen physiologische PRL-Konzentrationen notwendig zu sein, da sowohl zu hohe (92,101) als auch zu niedrige Konzentrationen (121) mit inadeguater Progesteronsekretion verbunden sind.

1.2.3. Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität

Durch die Vielfältigkeit der Ursachen einer Hyperprolaktinämie ergibt sich die Notwendigkeit einer der Ätiologie angemessenen Behandlung. So gilt es zunächst, die Ursachen der sogenannten "Begleithyperprolaktinämien" auszuschalten. Dazu zählen das Absetzen von Hyperprolaktinämie induzierenden Medikamenten, die Behandlung einer Niereninsuffizienz, ggf. durch Transplantation, und die Therapie einer primären Hypothyreose durch Substitution der Schilddrüsenhormone (15).

Nach Ausschluß dieser möglichen Ursachen wird die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens eines Prolaktinoms sehr groß, selbst bei einer radiologisch unauffälligen Sella turcica (vgl. 1.2.1.). Sollte eine Differentialdiagnose zwischen Mikroprolaktinom und sog. "funktioneller" Hyperprolaktinämie nicht möglich sein, so ist dies von untergeordneter Bedeutung, da hier die Behandlung identisch ist. Obwohl eine Hyperprolaktinämie per se meist keine schwere bzw. lebensbedrohliche Störung darstellt, benötigen die meisten Patientinnen mit Makro- oder Mikroprolaktinom bzw. "funktioneller" Hyperprolaktinämie eine Behandlung, sei es wegen lokaler Probleme wie z.B. Tumorexpansion, wegen der zu erwartenden Langzeitschäden durch die gonadale Unterfunktion oder - als äußerst wichtigem Faktor - wegen der bestehenden Sterilität.

Eine Behandlung kann durch Operation, Bestrahlung, Medikamente bzw. einer Kombination dieser Methoden erfolgen. Obwohl bis heute noch keine Übereinstimmung in Bezug auf den bestmöglichen Behandlungsmodus erzielt werden konnte, muß

vor allem bei der Therapie der hyperprolaktinämischen Sterilität ein differenziertes, den individuellen Befunden angepasstes, Vorgehen gefordert werden. Dabei gilt es nicht nur, den PRL-Spiegel zu senken und eine Ovulation zu induzieren, sondern auch die Tatsache zu berücksichtigen, daß Prolaktinome aufgrund ihrer Östrogensensitivität während einer Schwangerschaft evtl. zu einem drastischen Wachstum angeregt werden und somit zu erheblichen Komplikationen führen können (Übersicht bei 94).

1.2.3.1. Operation

Eine absolute Operationsindikation stellen große Adenome, supra- und parasellär extendierende Tumoren sowie Mikroprolaktinome mit PRL-Konzentrationen über 250 µg/l dar (108). Bei normaler oder leicht veränderter Sella turcica ist dagegen die optimale Behandlung noch in Diskussion. Die Berichte über eine erfolgreiche operative Behandlung mit Wiedereinsetzen der Menstruation und erzielter Schwangerschaft variieren stark, doch ist gesichert, daß eine erfolgreiche postoperative Senkung des PRL-Spiegels von Tumorgröße und präoperativer PRL-Konzentration abhängig ist. Landolt (76) berichtet, daß nur 18 % der Patientinnen mit PRL-Spiegeln über 200 µg/l und 27 % mit Adenomen über 10 mm Größe postoperativ normale Werte aufwiesen, gegenüber 88 % mit präoperativen Spiegeln unter 200 µg/l und 73 % mit Adenomgrößen unter 10 mm. Aus diesem Grund werden bei großen Adenomen und/oder hoher PRL-Konzentration eine postoperative Bestrahlung bzw. medikamentöse Behandlung oder Kryotherapie empfohlen (31,96,108,139), wobei gelegentlich eine hohe Do-

sis Bromocriptin benötigt wird (138) und nach radikaler neurochirurgischer Intervention die Gefahr besteht, daß sich die gonadotrope Funktion trotz gesunkener PRL-Spiegel verschlechtert. Des weiteren berichten Serri et al. (122), daß nach scheinbar erfolgreicher Adenomentfernung bei 40 % der Patienten mit einem Adenomrezidiv innerhalb von 5 bis 6 Jahren zu rechnen ist.

Obgleich, im Gegensatz zur Operation auf transkranialem Weg bei größeren Adenomen, heute die selektive Entfernung eines Mikroadenoms durch transsphenoidale Mikrochirurgie möglich ist, müssen gegen eine generelle operative Entfernung, wie sie von einigen Autoren empfohlen wird (19,34,42,46,48, 70), Komplikationen wie Liquorfisteln, Blutungen, purulente Meningitiden (61) und partielle Ausfälle der Hypophysenfunktion gesetzt werden. Deshalb zeigt sich bei Präsenz eines Mikroadenoms heute zunehmend ein abwartendes Verhalten, wird eine konservative Therapie als primärer Schritt propagiert und erst bei Versagen der medikamentösen Behandlung die Operation empfohlen (31,39,56,108,118,120,137). Die Argumente für eine generelle operative Behandlung beziehen sich vor allem auf ein mögliches Tumorwachstum während der Schwangerschaft. Diese Problematik wird unter 1.2.3.3. behandelt.

1.2.3.2. Radiotherapie

Zur Anwendung kommen hier zwei verschiedene Verfahren: die externe Bestrahlung der Hypophyse mit 4500 R Herddosis oder Implantation von Yttrium 90 bzw. Gold 198. Zur Senkung erhöhter PRL-Spiegel und Induktion einer Schwangerschaft hat sich die Radiotherapie als ineffektiv erwiesen (7,34), obwohl vereinzelt über Erfolge berichtet wurde (58), wobei eine Implantation von Yttrium 90, kombiniert mit einer Bromocriptin-Therapie, gute Wirkungen erzielte (64).

Weitere Anwendung findet die Radiotherapie

- a) prophylaktisch, vor einer Schwangerschaftsinduktion mit Bromocriptin, um ein Tumorstadium während der Schwangerschaft zu verhindern (85),
- b) zur Verkleinerung eines Makroprolaktinoms bzw. bei sehr hohen PRL-Spiegeln vor einer geplanten Operation (96),
- c) bei hohen PRL-Spiegeln bzw. einer erneuten Tumorstadium nach einer Operation (31,70,96),
- d) während einer Schwangerschaft bei Adenomwachstum mit Komplikationen (85) und
- e) bei Patientinnen, welche inoperabel sind und auf eine Bromocriptin-Therapie nicht ansprechen (139).

Auch hier ist die bestmögliche Behandlung umstritten. Während einige Autoren die prophylaktische Radiotherapie als Vorsichtsmaßnahme empfehlen (67,125) bzw. eine Ovulationsinduktion durch Yttrium 90-Implantation dem Versuch mit Bromocriptin voranstellen (20), wird andererseits eine Radiotherapie erst nach Versagen der anderen Methoden vorgenommen (108,139). Eine gewisse Wirksamkeit der prophylaktischen Radiotherapie ist nicht zu leugnen, jedoch bietet sie

keinen absoluten Schutz vor Komplikationen während der Schwangerschaft (125) und auch hier müssen die möglichen Komplikationen, welche durch die Therapie selbst entstehen können, wie z.B. Visusverschlechterung (47), Hirnnekrosen (1) und maligne Entartung (134) nach Hypophysenbestrahlung sowie Liquorfisteln, Meningitiden (140) und partielle Hypophysenausfälle, welche eine Substitutionstherapie mit Thyroxin und/oder Cortisol erforderlich machen (57), nach Implantation von Yttrium 90, Berücksichtigung finden. Vor allem die möglichen Spätfolgen lassen eine prophylaktische Anwendung der Radiotherapie bei jüngeren Frauen fraglich erscheinen.

1.2.3.3. Medikamente

Da hyperprolaktinämische Zyklusstörungen üblicherweise Clomiphen-refraktär sind (106) und die Behandlung mit Gonadotropinen zwar erfolgreich, jedoch sehr aufwendig sowie mit erheblichen Nebenwirkungen belastet ist (7), bedeutete die Einführung von Bromocriptin einen wesentlichen Fortschritt hinsichtlich der Therapie hyperprolaktinämischer Sterilität.

Bromocriptin (2-Brom-alpha-Ergokryptin) ist ein Dopamin-Agonist mit langer Wirkungsdauer, welcher als erster klinisch verwendet wurde und über welchen deshalb die meisten Erfahrungen hinsichtlich Effektivität und Sicherheit vorliegen. Er löste die Therapie der Hyperprolaktinämie mit L-Dopa ab, welches eine zu kurze Wirkungsdauer und erhebliche Nebenwirkungen zeigte. Bromocriptin ist ein syntheti-

sches Ergotalkaloidderivat, welches die Prolaktinsekretion hauptsächlich über einen direkten inhibitorischen Effekt auf die laktotropen Zellen des HVL (97) und außerdem vermutlich die Prolaktinsynthese über einen negativen Feedback-Mechanismus hemmt sowie eine antiproliferative Wirkung auf Prolaktinomzellen zeigt (28,43). Die Wirkung von Bromocriptin erfolgt unabhängig von der Ursache der Hyperprolaktinämie und spezifisch auf die PRL-Sekretion, zeigt also weder uterotonische noch vaskuläre Effekte (100).

Andere erfolgreich angewandte Ergot-Derivate sind Lisurid (14) und Lergotril (21) sowie der Serotonin-Antagonist Met-ergoline (23), während weitere Serotonin-Antagonisten wie z.B. Methysergid nur eingeschränkte Bedeutung haben.

Die gebräuchliche Dosierung von Bromocriptin schwankt zwischen 1,25 - 2,5 mg, zwei- bis dreimal täglich appliziert, jedoch kann in Einzelfällen eine Dosis von bis zu 10 -15 mg/d, in Extremfällen bis zu 60 mg/d, erforderlich werden. Nebenwirkungen wie Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Hypotonie mit Kollapsneigung und Müdigkeit erklären sich aus der Funktion als Dopamin-Agonist, können jedoch durch einschleichende Dosierung und durch Medikamenteneinnahme während der Mahlzeiten vermindert werden, so daß nur selten ein Abbruch der Therapie bzw. ein Präparatewechsel erforderlich ist. Beachtenswert ist in diesem Zusammenhang der erfolgreiche Versuch einer intermittierenden Behandlung durch Polatti et al. (98), wobei Bromocriptin nur vom 5. Tag der Menstruation bis 2 Tage nach Ovulation gegeben wurde.

Indiziert ist Bromocriptin außer zur Behandlung des Galaktorrhoe-Amenorrhoe-Syndroms (8,83) bei Prolaktin-bedingter Corpus-luteum-Insuffizienz (33), hyperprolaktinämischer und normoprolaktinämischer Anovulation (33), Metrorrhagie bei hohen PRL-Spiegeln (33), dem Syndrom der polyzystischen Ovarien (112), beim Praemenstruellen Syndrom (120), zum Abstillen, bei Milchstau und Mastitis, Akromegalie und bei Morbus Parkinson (99).

In den meisten Fällen normalisieren sich die PRL-Spiegel innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn und bei mehr als 4/5 aller Patientinnen stellt sich nach 6 - 8-wöchiger Behandlung der Menstruationszyklus wieder ein (120). Bei PRL-Spiegeln über 1000 µg/l gelingt es jedoch nicht immer, die Werte in den Normbereich zu senken (138). Eine große Anzahl von Studien wurde bisher veröffentlicht, nach welchen der PRL-Spiegel in 80-90 % gesenkt, die Galaktorrhoe in über 90 % beendet und ein normaler Zyklus in 80-90 % erreicht werden konnte (Übersicht in 89), wobei die Wiederherstellung einer pulsatilen LH-Ausschüttung und des positiven Östrogen-Feedbacks eine große Rolle spielt (33). Graviditäten konnten in 60-90 % induziert werden (51). Obgleich in einem hohen Prozentsatz nach Absetzen der Therapie bzw. Geburt des Kindes die Hyperprolaktinämie wieder auftritt und somit für jede weitere Schwangerschaft eine erneute Bromocriptin-Therapie benötigt wird bzw. in anderen Fällen eine lebenslange Therapie indiziert ist (52,67,100), gibt es Berichte über eine anhaltende Normalisierung des PRL-Spiegels nach Absetzen einer mehrjährigen Bromocriptin-Therapie (55,141).

Während die Behandlung einer sog. "funktionellen" Hyperprolaktinämie mit Bromocriptin weitgehend unumstritten ist und bei Präsenz eines Makroprolaktinoms die Verkleinerung vor einer geplanten Schwangerschaft gefordert wird, konnte hinsichtlich der Therapie bei Vorliegen eines Mikroprolaktinoms bis heute noch keine Einigung erzielt werden. Wie bereits erwähnt (vgl. 1.2.3.1.), besteht die Gefahr, daß Prolaktinome sich während einer Gravidität vergrößern und durch Druck auf das Chiasma opticum bzw. den III. oder VI. Hirnnerven zu Komplikationen wie Kopfschmerzen, Sehstörungen und Gesichtsfeldausfällen führen (85). Horrobin (52) gibt die Rate der Tumorvergrößerung während einer Schwangerschaft mit 5-10 % an. Dies führte dazu, daß von einigen Autoren die prophylaktische Behandlung durch Operation bzw. Radiotherapie gefordert wird (vgl. 1.2.3.1./1.2.3.2.). Da ein Tumorwachstum während der Gravidität jedoch nicht mit Sicherheit vorausgesagt werden kann, so entwickelten sich z.B. bei zwei Patientinnen von Bergh et al. mit deutlichen radiologischen Zeichen eines Tumors keine, bei einer anderen Patientin mit nur leichten Veränderungen jedoch stärkere Komplikationen während der Schwangerschaft (7), und sich außerdem Berichte über unauffälligen Schwangerschaftsverlauf bei vorher unbehandeltem Tumor und Bromocriptin-induzierter Ovulation vermehren (7,45,109), zeigt sich zunehmend eine Tendenz zur konservativen Therapie, wobei sorgfältige neuroradiologische und ophthalmologische Kontrollen während der Schwangerschaft erfolgen und mögliche Komplikationen durch Bromocriptin, Radiotherapie und Operation behandelt werden (7,51,56,120).

Unterstützt wird diese Einstellung durch die Beobachtung, daß unter Bromocriptin-Therapie eine Verkleinerung von Tumorgewebe stattfindet (43,56,128,142), es also zur Schrumpfung eines Prolaktinoms kommen kann. Nachdem zunächst angenommen wurde, daß die schnelle Verkleinerung der Tumormasse möglicherweise auf eine Apoplexie des Tumors zurückzuführen sei, konnte jetzt nachgewiesen werden, daß Bromocriptin zu einer Reduktion des Volumens laktotroper Zellen führt, mit einer Abnahme derjenigen zytoplasmatischen Strukturen, welche für die Prolaktinsynthese verantwortlich sind (5,129). Diese Tatsache führte dazu, daß heute vermehrt gefordert wird, den Versuch der Verkleinerung eines Makroprolaktinoms mit Bromocriptin vor einer geplanten Operation zu unternehmen, um somit einen transfrontalen Eingriff zu vermeiden und die Durchführbarkeit eines transsphenoidalen Eingriffs zu erzielen (43). Der Einwand von Landolt et al. (77), daß eine durch Bromocriptin vermehrte Fibrosierung die Erfolgsquote einer späteren Operation herabsetzen würde, konnte nicht bestätigt werden (29). Untersuchungen über eine primäre medikamentöse Therapie von Makroprolaktinomen zeigten, daß zwischen 50 und 80 % der Patientinnen mit einer Tumerverkleinerung reagierten (39,56,104,135), jedoch besteht heute noch Unsicherheit hinsichtlich der Empfänglichkeit des einzelnen Patienten gegenüber einer primären medikamentösen Therapie. Sollte bei einer Patientin mit Makroprolaktinom und suprasellärer Ausbreitung des Tumors eine Gravidität geplant werden, so ist eine operative Vorbehandlung zu fordern (109,138), um Komplikationen während der Schwangerschaft zu vermeiden.

2. PROBLEMSTELLUNG

Bei der medikamentösen Behandlung der hyperprolaktinämischen Sterilität durch Bromocriptin wird das Medikament mit Diagnose der erfolgten Konzeption üblicherweise sofort abgesetzt (7,110,125), obgleich bis zum heutigen Tage keine Hinweise auf eine Teratogenität bestehen. Zwar traten im Jahre 1977 im Rahmen von Tierversuchen bei der Nachkommenschaft von Kaninchen, welchen hochdosiert Bromocriptin appliziert wurde, in niedrigem Prozentsatz Lippenpalten auf, doch ist die Extrapolation tierexperimenteller Ergebnisse auf den Menschen bekannterweise nur mit äußerstem Vorbehalt möglich und in zahlreichen Untersuchungen konnte dieses Ereignis nicht auf den Menschen übertragen werden (38,44,81,127). Bekannt ist jedoch, daß Bromocriptin die Plazentaschranke überwinden kann und zu einer Suppression der fetalen PRL-Sekretion führt (11).

Eine Medikamentenexposition während der Gravidität kann aus verschiedenen Gründen erfolgen:

1. Während der Zeitspanne zwischen Konzeption und deren Diagnose. Die Dauer beträgt in diesen Fällen ca. 3-4 Wochen, ist gelegentlich jedoch wesentlich länger, bedingt durch den instabilen Zyklus hyperprolaktinämischer Frauen und die daraus resultierende späte Diagnose einer Schwangerschaft.
2. Da nach Absetzen des Medikaments ein gestiegener PRL-Spiegel zu einer verminderten Progesteronsynthese führen kann, wird von Child et al. (20) die Medikation während der ersten 12 Schwangerschaftswochen empfohlen, um das

Abortrisiko zu verringern. Griffith et al. (44) konnten bei der Verlaufsbeobachtung von 448 Schwangerschaften kein erhöhtes Abortrisiko durch Absetzen der Bromocriptin-Therapie feststellen und sehen keine Notwendigkeit für ein solches Vorgehen.

3. Bei Komplikationen durch Tumorwachstum während der Gravidität wird Bromocriptin erfolgreich zum Erzielen einer Tumorregression eingesetzt (7,56).
4. In einzelnen Fällen erfolgte die Bromocriptin-Therapie während der gesamten Schwangerschaft. So behandelten z.B. Bigazzi et al. (11) eine Patientin mit Akromegalie mit 10 mg/d und del Pozo et al. (103) setzten das Medikament wegen der schwangerschaftsbedingten Entwicklung einer schmerzhaften Mammahypertrophie ebenfalls nicht ab.

Um die Medikamentenexposition möglichst gering zu halten, wurde von Polatti et al. (98) eine bereits unter 1.2.3.3. beschriebene intermittierende Behandlung entwickelt und Bennink (6) applizierte Bromocriptin unter Kontrazeptionschutz. Mit Induktion ovulatorischer Zyklen wurde die Kontrazeption beendet und Bromocriptin nur bis zur erneuten Ovulation gegeben. Auf diese Weise konnten bei 20 Patientinnen 13 Schwangerschaften induziert werden.

Die heute übliche Methode der Therapie besteht jedoch in einer Medikamentenapplikation bis zur Diagnose der Gravidität.

Mit vorliegender Arbeit sollte die mögliche Teratogenität einer Bromocriptin-Therapie während der frühen Schwangerschaft, gemessen an der Rate kongenitaler Anomalien, den kindlichen Meßdaten bei Geburt sowie deren weitere Entwicklung bis zum Alter von ca. 4 Jahren, untersucht werden.

3. PATIENTINNEN UND METHODEN

Zur Untersuchung des teratogenen Risikos bei Bromocriptin-Therapie während der Schwangerschaft, wurden insgesamt 57 "Untersuchungshefte für Kinder", in welchen die wichtigsten Daten, Diagnosen, Nebenfunde der Kinder vom Tage der Geburt (U 1) bis zum 4. Lebensjahr (U 8) festgehalten werden, ausgewertet. Dabei muß berücksichtigt werden, daß noch nicht alle Kinder zum Auswertungszeitpunkt das 4. Lebensjahr erreicht hatten.

3.1. Patientinnen

Ausgewählt wurden 44 Patientinnen aus dem Krankengut der I. Frauenklinik der Universität München, welche sich bei sekundärer Amenorrhoe durch Hyperprolaktinämie und dringendem Kinderwunsch einer Bromocriptin-Therapie unterzogen hatten. In einigen Fällen konnte aufgrund der medikamentösen Behandlung mehrmals die Gravidität induziert werden.

Das Medikament wurde ausnahmslos erst post conceptionem abgesetzt. Die Dauer der postkonzeptionellen Einnahme reichte von 4 bis maximal 105 Tagen, die verabreichte Bromocriptin-Dosis schwankte zwischen 1,25 mg/d bis maximal 60 mg/d (siehe 4.3.).

Teilweise waren bereits eine Sterilitätsoperation bzw. neurochirurgische Therapie vorausgegangen. Die Schwangerschaften galten sämtlich als Risiko-Schwangerschaft. Die Kriterien hierfür sind in folgender Tabelle aufgeführt:

Bromocriptin-Therapie (gesamt)	57
Z.n. Tumor-Operation	10
Z.n. Sterilitätsoperation	1
Z.n. Sectio	4
Z.n. Resectio	1
Eklampsie	1
Cerclage	4
Psychische und soziale Belastung	2
Blutungen in der Frühschwangerschaft	1
Hydrocephalus occlusivus	1

Tabelle 1: Kriterien zur Einstufung
als Risikoschwangerschaft

Die Schwangerschaftsdauer reichte von der 36. Woche p.m.
bis zur 41. Woche p.m.:

Schwangerschaftsdauer (Wochen p.m.)	Anzahl	
36	2	(3,5 %)
37	1	(1,8 %)
38	8	(14,0 %)
39	11	(19,3 %)
40	29	(50,9 %)
41	6	(10,5 %)
Gesamt	57	(100,0 %)

Tabelle 2: Verteilung der Schwangerschaftsdauer p.m.

Nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über Geburtsverlauf sowie Besonderheiten bei der Geburt:

Spontangeburt	22
Vacuum-Extraktion	21
Sectio aus mütterlicher Indikation	6
- kindlicher Indikation	3
- mütterl. und kindl. Indikation	3
- unbekannter Indikation	2
Gesamt	57
HHL	1
Vorz. Blasensprung	9
Verlängerte Geburt	1
Geburts-Stillstand	1
Intranatale Hypoxie	1

Tabelle 3: Geburtsverlauf und Besonderheiten bei der Geburt

3.2. Auswertung der Daten

3.2.1. Meßdaten bei Geburt : Schwangerschaftsdauer

Die aus den "Untersuchungsheften für Kinder" ersichtlichen Daten wurden unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet und ausgewertet. Da zunächst das fetale Wachstum beurteilt sowie die Entscheidung getroffen werden sollte, ob hypertrophe, eutrophe oder hypotrophe Frühgeborene bzw. ebensolche Reifegeborene vorliegen, wurden die kindlichen Meßdaten bei Geburt in Beziehung zum Gestationsalter gesetzt. Zu diesem Zweck wurden die Meßwerte in geglättete Perzentilenkurven für Gewicht, Länge und Kopfumfang (nach G. Mau), getrennt in männliche und weibliche Neugeborene, eingetragen (69).

3.2.2. Postnatale Entwicklung

Zur Beurteilung der postnatalen Entwicklung wurden die Meßdaten der 57 Kinder für Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang geschlechtsgetrennt in Perzentilenkurven des Kinderspitals Zürich, Prader et al., Helv. Paediat. Acta, Suppl. 1982, eingetragen.

Dabei wurde gleichzeitig das Gestationsalter berücksichtigt und somit in insgesamt 4 Gruppen unterteilt:

- 1) Mädchen - SS-Dauer $\geq 37 \leq 39$ Wochen p.m. (8 Kinder)
- 2) Mädchen - SS-Dauer $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (20 Kinder)
- 3) Knaben - SS-Dauer $\geq 37 \leq 39$ Wochen p.m. (11 Kinder)
- 4) Knaben - SS-Dauer $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (16 Kinder)

Die Daten reichen von U 1 bis U 8, wobei der Zeitpunkt der einzelnen Untersuchungen war:

- U 1 : Geburt
- U 2 : 3. - 10. Tag post partum
- U 3 : 1 Monat
- U 4 : 4 Monate
- U 5 : 7 Monate
- U 6 : 12 Monate
- U 7 : 24 Monate
- U 8 : 46 1/2 Monate

Anschließend wurden die Meßdaten einzig geschlechtsgetrennt, ohne Unterteilung in die Schwangerschaftsdauer, für U 1 bis U 8 statistisch ausgewertet (siehe 3.3.1.).

Zwei unter 3.2.1. ermittelte Frühgeborene wurden bei dieser Auswertung nicht berücksichtigt, da die zur Signifikanzberechnung benutzten Werte der Grundgesamtheit (91) nur für Reifegeborene gelten. Gleichermäßen existieren keine Normwerte für den 3.-10. postnatalen Tag. Da die Kinder während dieser Zeit an Gewicht verlieren, um ca. eine Woche post partum das Geburtsgewicht wieder zu erreichen, wurde U 2 bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

3.2.3. Korrelation der Meßdaten mit Bromocriptin-Dosis

Zur Überprüfung einer möglichen linearen Abhängigkeit zwischen den Meßdaten der Stichprobe bei Geburt und der Bromocriptin-Dosis, welche post conceptionem eingenommen wurde, wurden die Daten für Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt (nicht geschlechtsgetrennt) mit der jeweiligen Medikamenten-Dosis zu Datenpaaren geordnet und als Punktwolke in ein Koordinatensystem eingetragen. Anschließend wurden Regressionsgerade und empirischer Korrelationskoeffizient berechnet (siehe 3.3.2.).

3.2.4. Diagnosen und Nebenergebnisse

Abschließend sollten der Allgemeinzustand der Kinder bei Geburt, Auffälligkeiten, Mißbildungen und Fehlentwicklungen erfaßt werden. Die entsprechenden Diagnosen und Nebenergebnisse der Untersuchungshefte wurden im Verlauf von U 1 - U 8 tabellarisch dargestellt. Da einzelne Diagnosen sich bei einem Kind über den gesamten Beobachtungszeitraum erstrecken konnten, wurde die absolute Anzahl des Auftretens einzelner Merkmale gesondert in einer Spalte (U1 - U8) erfaßt. Nicht berücksichtigt wurden temporäre, eindeutig infektiös bedingte Krankheiten. Die Zählung erfolgte nach Art der Befundzählung, d.h. ein Kind mit mehreren Auffälligkeiten wurde bei jeder Art der Auffälligkeit mitgezählt. Anschließend wurde eine Einordnung jedes einzelnen Kindes in Mißbildungs- bzw. Auffälligkeitskategorien nach Koller (72) vorgenommen. Nach Art der Personenzählung wurde jedes Kind einer Kategorie zugeteilt, wobei Kinder mit mehreren Befunden der schwersten Klasse zugeordnet wurden.

3.3. Statistische Methoden

3.1.1. Signifikanzberechnung

Hypothesen

Zur Prüfung, ob die Mittelwerte der Stichprobe sich signifikant von der Grundgesamtheit unterscheiden, wurden die

Nullhypothese: $H_0 : \mu = \mu_0$

d.h., die Stichprobe unterscheidet sich nicht von der Grundgesamtheit und die

Alternativhypothese: $H_1 : \mu \neq \mu_0$

d.h., Stichprobe und Grundgesamtheit unterscheiden sich signifikant, aufgestellt.

Signifikanzniveau

Da bei vorliegender Fragestellung ein Fehler 2. Art, d.h. das unberechtigte Beibehalten der Nullhypothese, folgenreicher wäre, als ein Fehler 1. Art (unberechtigter Ablehnung der Nullhypothese), wurde das Signifikanzniveau $\alpha = 5\% = 0,05$ festgelegt (113). Die Prüfung wurde, da Abweichungen nach oben und unten möglich waren, zweiseitig vorgenommen. Daraus ergab sich der Verwerfungsbereich: $(-\infty; -x_{1-\alpha/2}) \cup (x_{1-\alpha/2}; \infty)$, (4).

Mittelwerte

Der Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ berechnete sich nach der Formel:

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Die Standardabweichung s berechnete sich nach:

$$s = \sqrt{Q_x / (n-1)}$$

wobei

$$Q_x = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$n = \text{Fallzahl} \quad (113)$$

Mittelwerte und Standardabweichung der Grundgesamtheit wurden für Größe und Gewicht den Somatogrammen von Kunze, D. und Murken, J.D., entnommen (91). Die Mittelwerte der Grundgesamtheit für den Kopfumfang wurden den Perzentilenkurven des Kinderspitals Zürich, Prader et al., Helv. Paediat. Acta, Suppl. 1982, entnommen, die Standardabweichung mit 5 % des Mittelwertes berechnet (62).

Signifikanztest

Da ein parametrischer Ein-Stichproben-Test (71) mit: $H_0 : \mu = \mu_0$ und Grundgesamtheit G ist $N(\mu ; \sigma)$ - verteilt mit bekannter Standardabweichung σ vorlag, wurde der Ein-stichproben-Gaußtest gewählt (4):

$$z = \frac{\bar{x} - \mu_0}{\sigma} \sqrt{n}$$

- z = Prüfgröße
 $\bar{x}$ = Stichprobenmittelwert (arithmetisch)
 μ_0 = Arithmetisches Mittel der Grundgesamtheit
 σ = Standardabweichung der Grundgesamtheit
 n = Stichprobenumfang

Der kritische Wert $z_{\alpha/2, 0.05} = 1,9600$ für zweiseitige Tests wurde der entsprechenden Tabelle entnommen (113).

Die Nullhypothese wurde verworfen bei:

$$|z| \geq 1,9600$$

3.3.2. Korrelation und Regression

Symbole

r = Korrelationskoeffizient

$$Q_{xy} = \text{Summe der Abweichungsprodukte } \sum xy - \frac{(\sum x)(\sum y)}{n}$$

$$Q_x = \text{Summe der Abweichungsquadrate } \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}$$

$$Q_y = \text{Summe der Abweichungsquadrate } \sum y^2 - \frac{(\sum y)^2}{n}$$

n = Fallzahl

x = Werte: Dosis (mg)

$\bar{x}$ = Mittelwerte: Dosis (mg)

y = Werte: Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang

$\bar{y}$ = Mittelwerte: Körpergröße, Gewicht, Kopfumfang

Korrelationskoeffizient

Zur Berechnung der Korrelation zwischen den einzelnen Meßwerten der Stichprobe bei Geburt mit der entsprechenden Dosis von Bromocriptin, welche postkonzeptionell eingenommen wurde, wurde folgende Formel (113) benutzt:

$$r = \frac{Q_{xy}}{\sqrt{Q_x Q_y}}$$

Regressionsgerade

Die Regressionsgerade $\hat{y} = b_y x + a$ errechnete sich aus (113):

$$b_y = \frac{Q_{xy}}{Q_x}$$

$$a = \frac{\Sigma y - b_y \Sigma x}{n}$$

Prüfung des Korrelationskoeffizienten

Die Signifikanz der Korrelation wurde mittels der entsprechenden Tabelle (113) auf dem 5 %-Niveau überprüft.

4. ERGEBNISSE

4.1. Meßdaten bei Geburt in Bezug zur Schwangerschaftsdauer

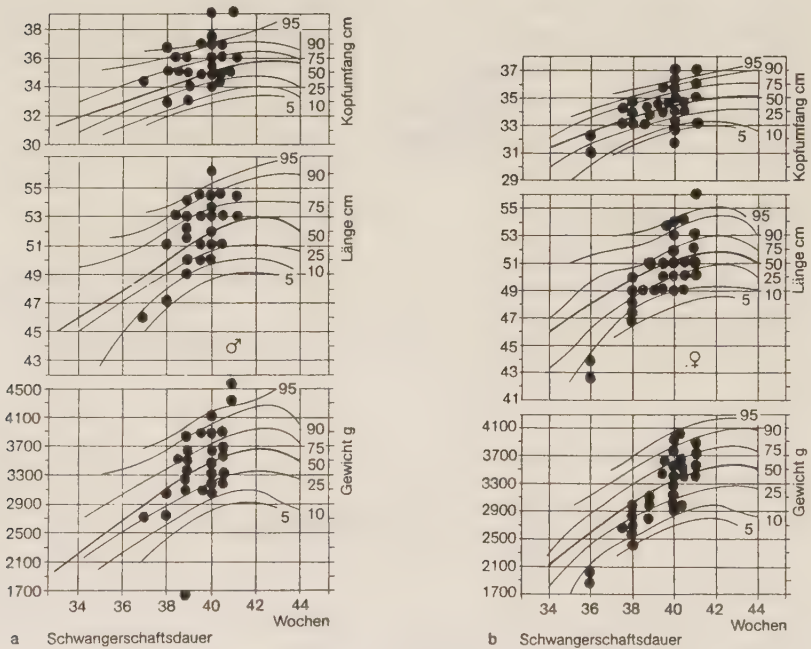


Abb. 1. Geglättete Perzentilenkurven für Gewicht, Länge und Kopfumfang (Nach G. Mau 1976)
a Knaben (27 Kinder), b Mädchen (30 Kinder).

Die Schwangerschaftsdauer reichte von 36 Wochen p.m. bis 41 Wochen p.m. (siehe 3.1.). Für die Reife der Neugeborenen ergab sich folgende Situation:

Reifegeborene

-eutroph-	53	(93,0 %)
(≥ 37 Wochen p.m.		
> 2500 g)		

Reifegeborene

-hypotroph-	2	(3,5 %)
(≥ 37 Wochen p.m.		
≤ 2500 g)		

Frühgeborene

-hypotroph-	2	(3,5 %)
(< 37 Wochen p.m.		
≤ 2500 g)		

Gesamt	57	(100,0 %)
--------	----	-----------

Tabelle 4. Verteilung von Reife-, Früh- und Mangelgeburten

Die genauen Meßdaten bei Geburt sind unter 4.3. aufgeführt.

4.2. Postnatale Entwicklung

4.2.1. Gewicht: Zunahme U1 - U8

4.2.1.1. Mädchen

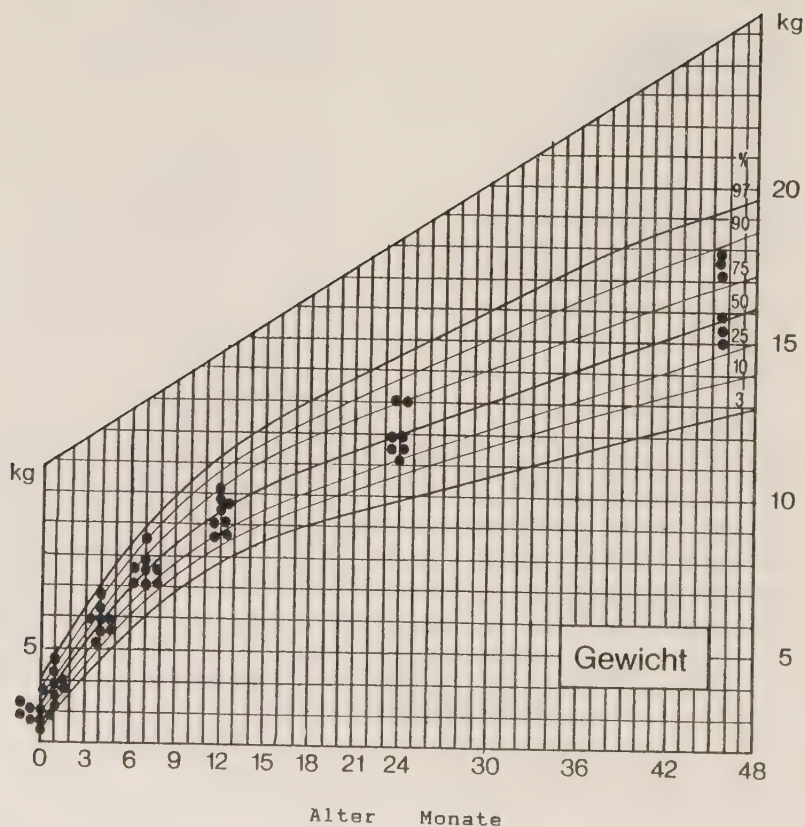


Abb. 2. Gewicht Mädchen, Schwangerschaftsdauer
≥ 37 ≤ 39 Wochen p.m. (8 Kinder)

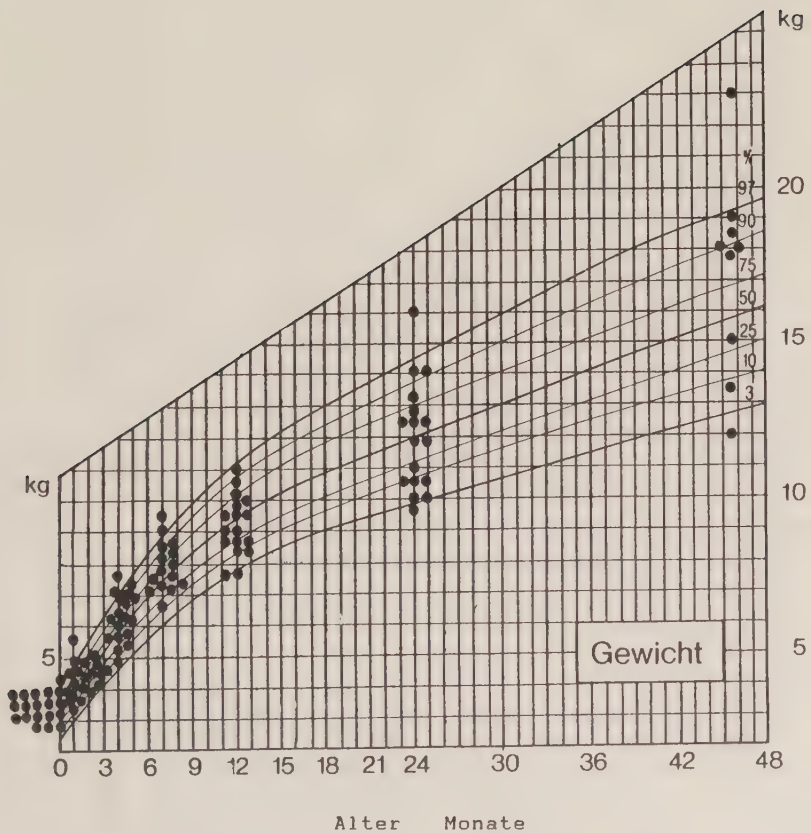
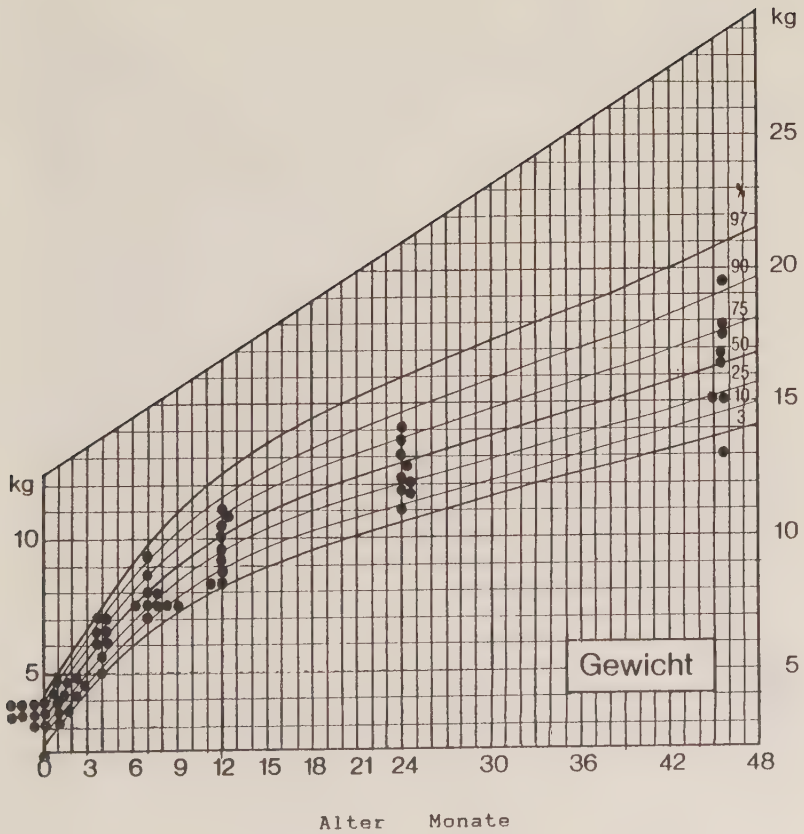


Abb. 3. Gewicht Mädchen, Schwangerschaftsdauer
 $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (20 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (kg)	3,3	4,1	6,0	7,7	9,2	12,0	16,9
Standardabweichung s der Stichprobe (kg)	0,44	0,54	0,65	0,71	0,82	1,47	2,64
Stichprobenumfang n	28	27	26	23	25	24	15
Mittel der Grundgesamtheit (kg) μ_0	3,4	4,1	6,0	8,0	9,8	12,1	16,2
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (kg)	0,4	0,4	0,4	0,75	1,25	1,25	1,5
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{0,05} = 1,9600$)	-1,3229	0	0	-1,9183	-2,4000	-0,3919	1,8074
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

Tabelle 5. Signifikanzberechnung - Gewicht, Mädchen

4.2.1.2. Knaben



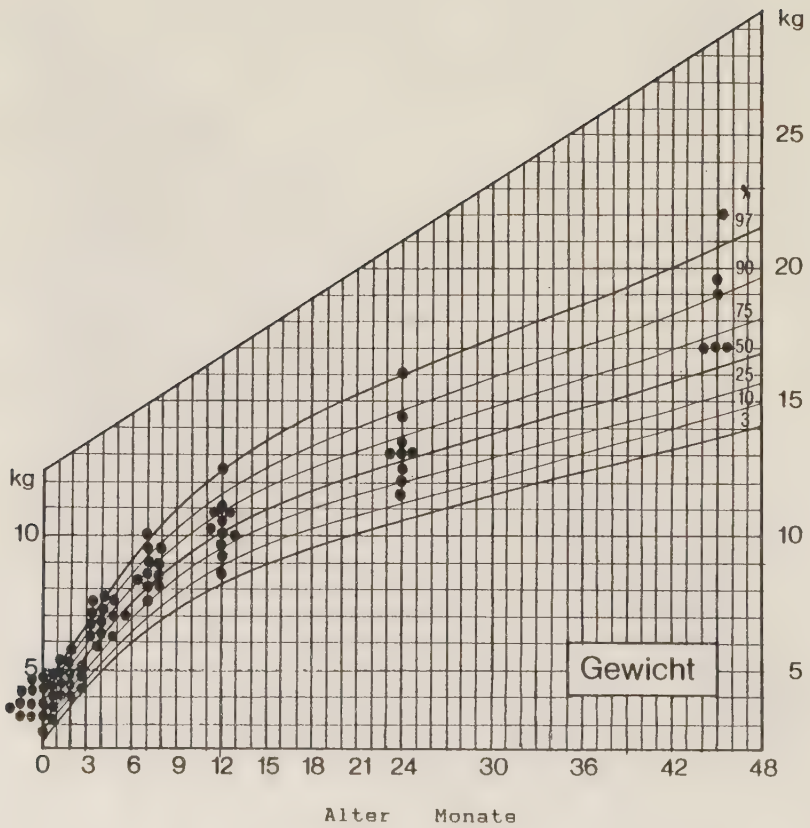


Abb. 5 Gewicht Knaben, Schwangerschaftsdauer
 $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (16 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (kg)	3,4	4,4	6,6	8,3	9,9	12,7	17,3
Standardabweichung s der Stichprobe (kg)	0,59	0,48	0,65	0,84	1,07	1,24	2,25
Stichprobenumfang n	27	24	21	21	20	18	14
Mittel der Grundgesamtheit (kg) μ_0	3,5	4,1	6,6	8,0	10,4	12,9	16,7
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (kg)	0,4	0,4	0,4	0,75	1,25	1,25	1,5
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{\alpha=0.05} = 1,9600$)	-1,2990	3,6742	0	1,8330	-1,7889	-0,6788	1,4967
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabelle 6. Signifikanzberechnung - Gewicht, Knaben

4.2.2. Körperlänge: Wachstum U1 - U8

4.2.2.1. Mädchen

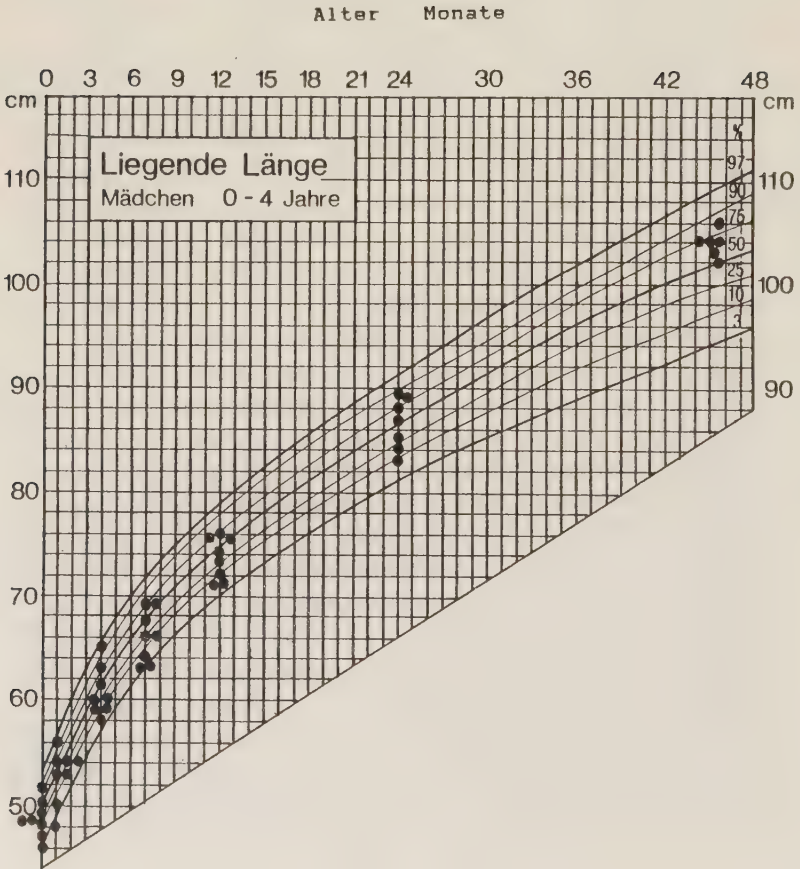


Abb. 6. Körperlänge Mädchen, Schwangerschaftsdauer
 $\geq 37 \leq 39$ Wochen p.m. (8 Kinder)

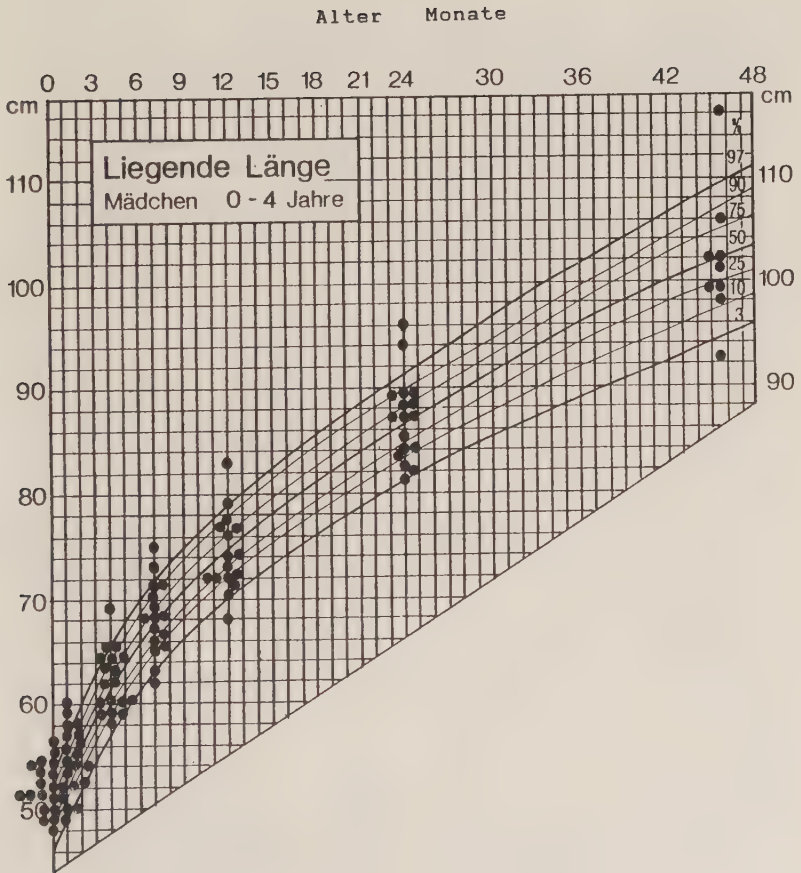


Abb. 7. Körperlänge Mädchen, Schwangerschaftsdauer
 $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (20 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (cm)	50,7	54,2	61,6	67,3	74,2	86,7	102,6
Standardabweichung s der Stichprobe (cm)	2,3	3,0	2,7	3,3	3,1	3,7	5,1
Stichprobenumfang n	27	27	26	24	24	24	15
Mittel der Grundgesamtheit (cm) μ_0	51	54	62	68	75	86	103
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (cm)	2	2	2	2,5	2,5	3,5	4
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{0.05} = 1,9600$)	-0,7794	0,5196	-1,0198	-1,3717	-1,5677	0,9798	-0,3873
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabelle 7. Signifikanzberechnung - Körperlänge, Mädchen

4.2.2.2. Knaben

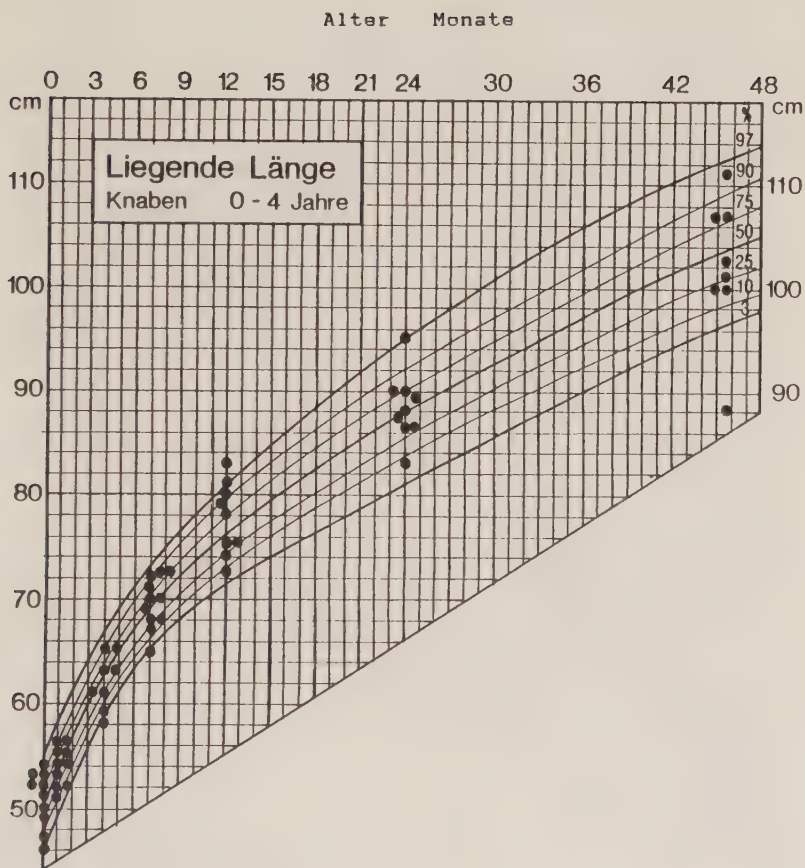


Abb. 8. Körperlänge Knaben, Schwangerschaftsdauer
≥ 37 ≤ 39 Wochen p.m. (11 Kinder)

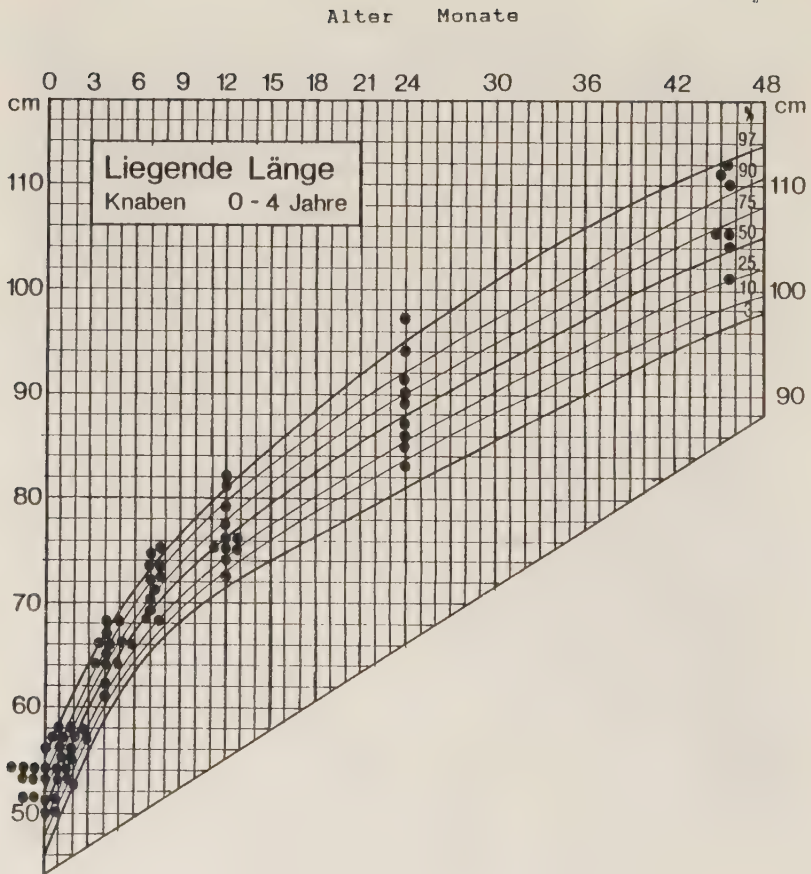


Abb. 9. Körperlänge Knaben, Schwangerschaftsdauer
≥ 40 ≤ 41 Wochen p.m. (16 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (cm)	51,9	55,1	63,8	70,6	77	88,8	104,3
Standardabweichung s der Stichprobe (cm)	2,3	2,0	2,7	2,7	3,2	3,8	6,2
Stichprobenumfang n	26	24	21	22	20	18	15
Mittel der Grundgesamtheit (cm) μ_0	52	54	63	70	76	88	104
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (cm)	2	2	2	2,5	2,5	3,5	4
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{0.05} = 1,9600$)	-0,2550	2,6944	1,8330	1,1257	1,7889	0,9697	0,2905
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabelle 8. Signifikanzberechnung - Körperlänge, Knaben

4.2.3. Kopfumfang: Zunahme U1 - U8

4.2.3.1. Mädchen

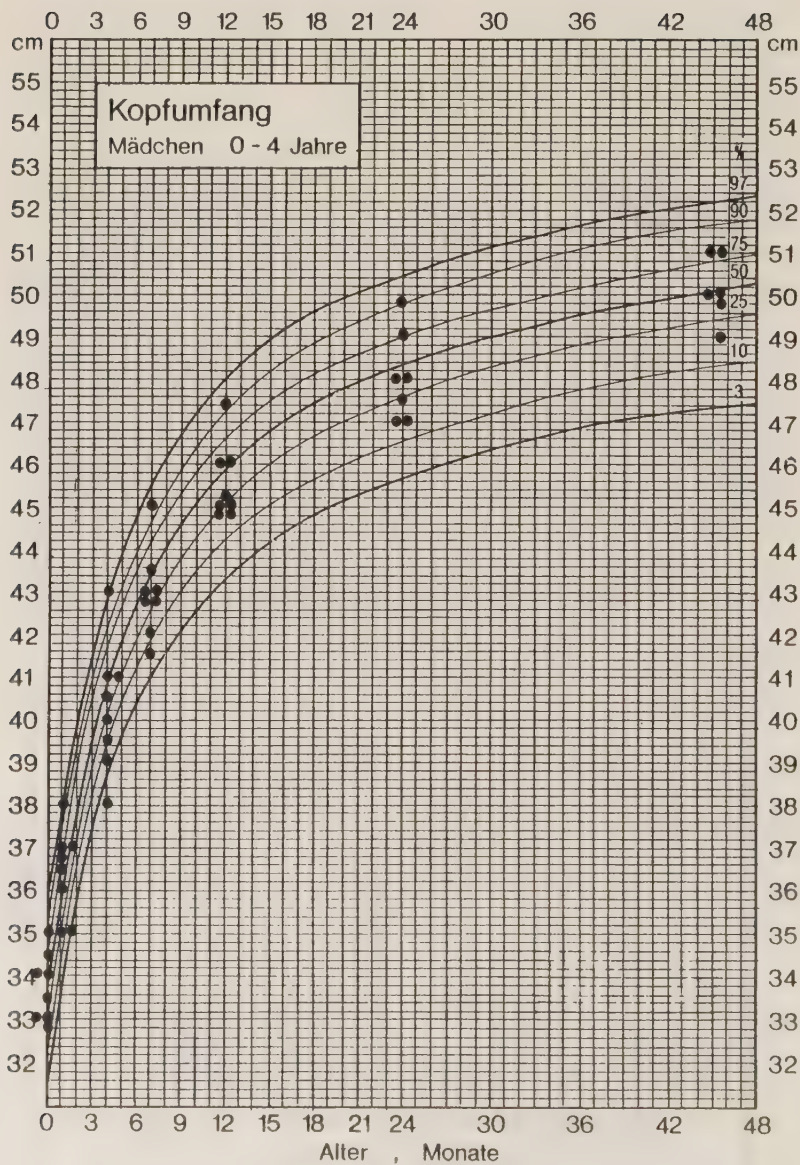


Abb. 10. Kopfumfang Mädchen, Schwangerschaftsdauer
≥ 37 ≤ 39 Wochen p.m. (8 Kinder)

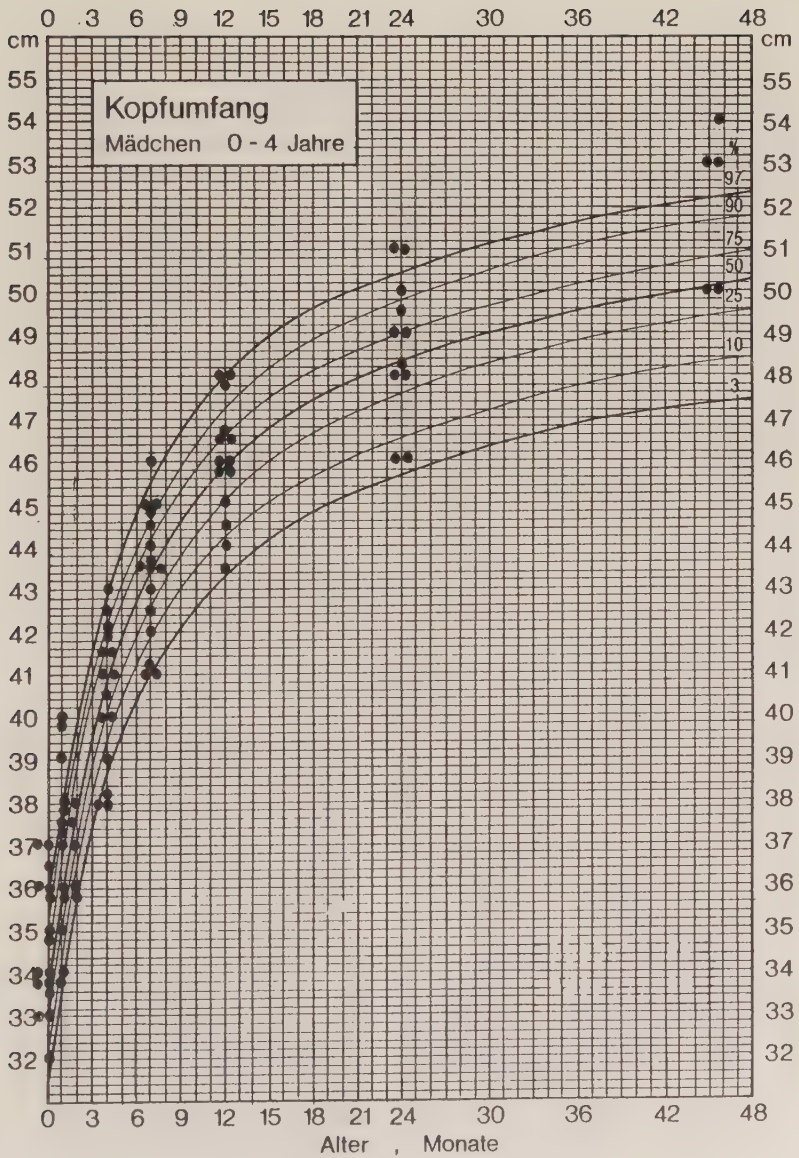


Abb. 11. Kopfumfang Mädchen, Schwangerschaftsdauer
≥ 40 ≤ 41 Wochen p.m. (20 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (cm)	34,4	37,1	40,4	43,3	45,9	48,4	51
Standardabweichung s der Stichprobe (cm)	1,3	1,4	1,6	1,4	1,3	1,5	1,6
Stichprobenumfang n	26	24	23	24	22	12	11
Mittel der Grundgesamtheit (cm) μ_0	34	36	40,8	43,4	45,8	48,4	50,2
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (cm)	1,7	1,8	2,0	2,2	2,3	2,4	2,5
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{0,05} = 1,9600$)	1,1998	2,9938	-0,9592	-0,2227	0,2039	0	1,0613
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabelle 9. Signifikanzberechnung - Kopfumfang, Mädchen

4.2.3.2. Knaben

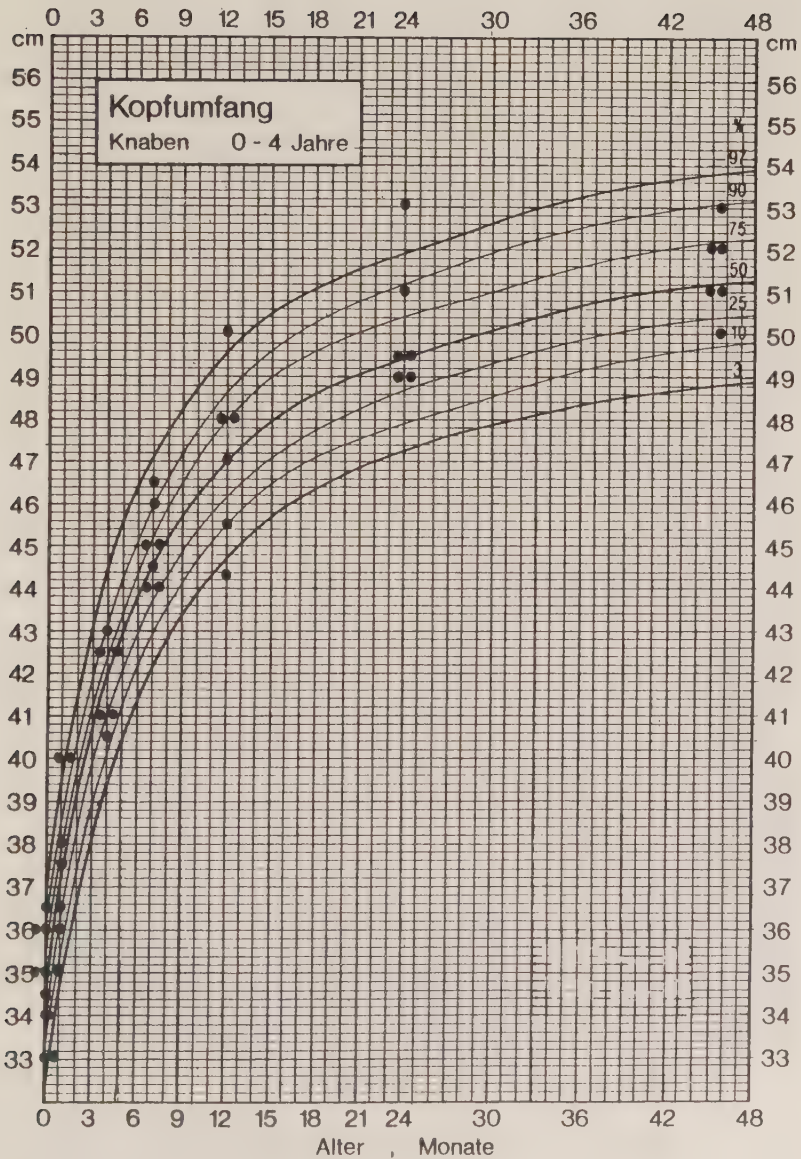


Abb. 13. Kopfumfang Knaben, Schwangerschaftsdauer
≥ 40 ≤ 41 Wochen p.m. (16 Kinder)

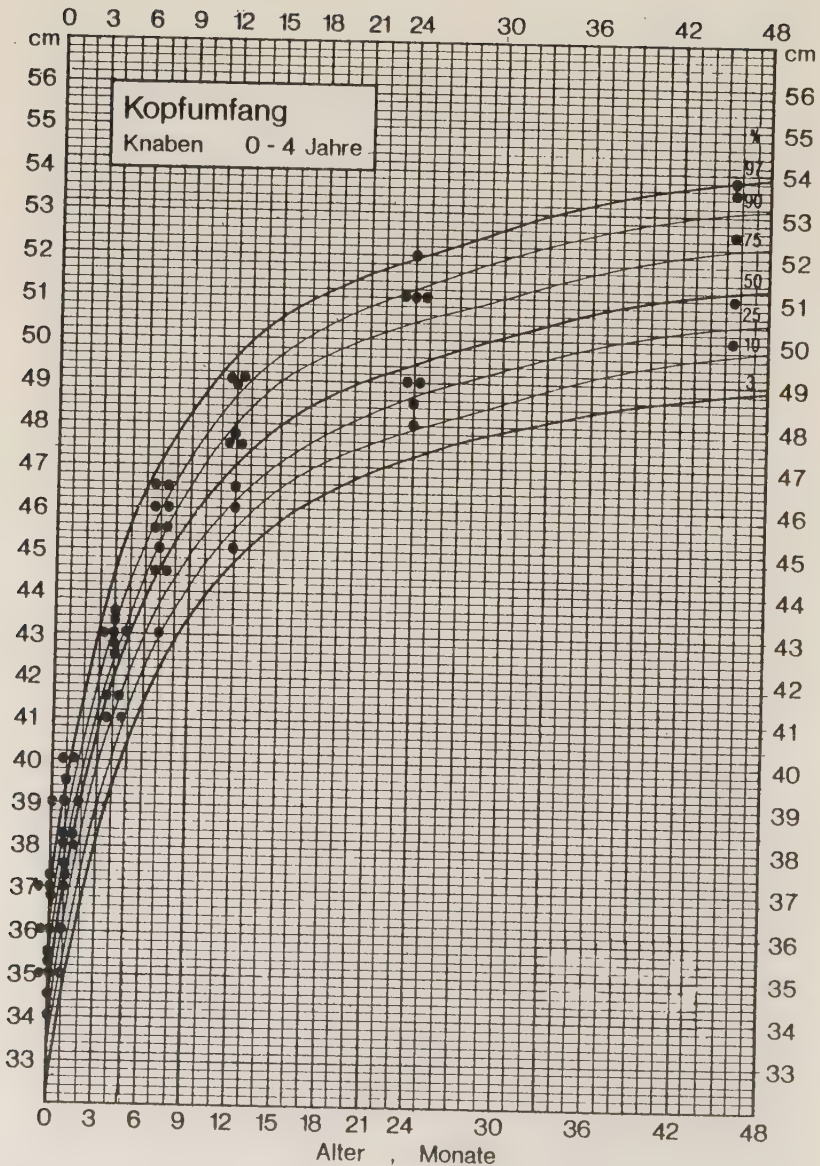


Abb. 13. Kopfumfang Knaben, Schwangerschaftsdauer
 $\geq 40 \leq 41$ Wochen p.m. (16 Kinder)

	U 1	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8
Stichprobenmittelwert $\bar{x}$ (cm)	35,6	38,2	42,2	45,2	47,3	50,0	51,8
Standardabweichung s der Stichprobe (cm)	1,5	1,3	1,0	1,0	1,7	1,5	1,4
Stichprobenumfang n	26	17	17	17	15	14	11
Mittel der Grundgesamtheit (cm) μ_0	35	37	42	44,6	47	49,6	51,2
Standardabweichung σ der Grundgesamtheit (cm)	1,8	1,9	2,1	2,3	2,4	2,5	2,6
Prüfgröße z (kritischer Wert $z_{0,05} = 1,9600$)	1,6997	2,6041	0,3927	1,0756	0,4841	0,5987	0,7654
Nullhypothese auf dem 5% - Signifikanzniveau verworfen (+) nicht verworfen (-)	(-)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)

Tabelle 10. Signifikanzberechnung - Kopfumfang, Knaben

4.3 Korrelation der Meßdaten mit Bromocriptin-Dosis

Bei der Berechnung der Bromocriptin-Dosis, welche post conceptionem eingenommen wurde, ergaben sich folgende Werte:

Nr.	Dauer (Tage)	Dosis (mg/d)	Gesamt- dosis (mg)	Geburts- gewicht (g)	Geburts- größe (cm)	Geburts- kopfum- fang (cm)
1	26	3,75	97,5	3800	56	37
2	22	5,0	110	3230	53	35
3	24	2,5	60	3200	51	34
4	20	7,5	150	3630	54	35
5	23	3,0	69	2600	47	33
6	22	2,5	55	3760	54	35
7	27	7,5	202,5	4650	54	39
8	22	5,0	110	3420	50	34
9	42	12,5	525	3910	53	37
10	2	2,5				
	25	3,75	98,75	4100	54	37
11	19	5,0	95	2680	49	34,5
12	19	5,0	95	2360	50	33
13	20	5,0	100	1900	42,5	31
14	26	3,75	97,5	3410	49	33
15	26	12,5	325	3470	51	36
16	40	3,75	150	3510	53	33
17	28	12,5	350	2720	47	33
18	25	12,5	312,5	2850	46,5	33,5
19	26	2,5	65	3770	54	39
20	38	40	1520	3050	51	32
21	19	3,75	71,25	3640	51	35,5
22	4	7,5	30	3560	50,5	36

Tabelle 11. Dauer und Gesamtdosis der Bromocriptinexposition
p.c. : Meßdaten der Kinder bei Geburt

Nr.	Dauer (Tage)	Dosis (mg/d)	Gesamt- dosis (mg)	Geburts- gewicht (g)	Geburts- größe (cm)	Geburts- kopfum- fang (cm)
23	26	7,5	195	3465	52	36
24	23	7,5	172,5	3160	51	35
25	39	1,25	48,75	3490	53	36
26	24	2,5	60	2710	46	34,5
27	30	6,0	180	3660	54	37
28	17	7,5	127,5	4010	54	36,5
29	24	7,5	180	3870	54	36
30	28	60	1680	3620	52	35
31	43	2,5	107,5	3430	50	34
32	22	3,75	82,5	2900	49	34
33	86	5,0				
	19	7,5	572,5	3400	51	34
34	38	5,0	190	2920	53	34
35	24	2,0	48	3110	50	34
36	26	3,7	96,2	3600	54	34
37	16	3,0	48	3080	51	36,5
38	28	7,5	210	2950	49	35
39	24	12,5	300	2980	51	34
40	27	7,5	202,5	3740	52	33
41	39	1,25	48,75	2730	48	33
42	28	2,5	70	2990	50	36
43	55	2,5	137,5	3800	51	37
44	36	2,0	72	3350	53	34,5
45	19	2,5	47,5	3310	50	35
46	21	2,5	52,5	1400	-	-
47	31	3,75	116,25	3250	49	36
48	20	3,75	75	2880	49	34
49	21	5,0	105	3200	49	-
50	22	3,75	82,5	1980	43,5	32

Tab. 11. (Fortsetzung)

Nr.	Dauer (Tage)	Dosis (mg/d)	Gesamt- dosis (mg)	Geburts- gewicht (g)	Geburts- größe (cm)	Geburts- kopfum- fang (cm)
51	24	3,75	90	3890	51	37
52	25	3,75	93,75	3580	50	34
53	27	2,0	54	3290	-	-
54	14	5,0	70	4290	53	36
55	26	7,5	195	3150	53	35
56	24	7,5	180	3605	52	35
57	23	5,0	115	3400	56	35

Tab. 11. (Fortsetzung)

4.3.1. Geburtsgewicht : Bromocriptin-Dosis

Die Berechnung von Korrelation und Regression ergab folgende Werte:

Korrelationskoeffizient: $r = 0,0693$

Regressionsgerade: $\hat{y} = 0,136 x + 3262$

Prüfung des Korrelations-
koeffizienten:

Der Korrelationskoeffizient
 $r = 0,0693$ für $n=57$ und $v=55$
Freiheitsgrade, ist auf dem
5% - Niveau nicht signifikant
($0,0693 < 0,2609 = r_{0,05,55}$).

Graphische Darstellung, siehe Abb. 14

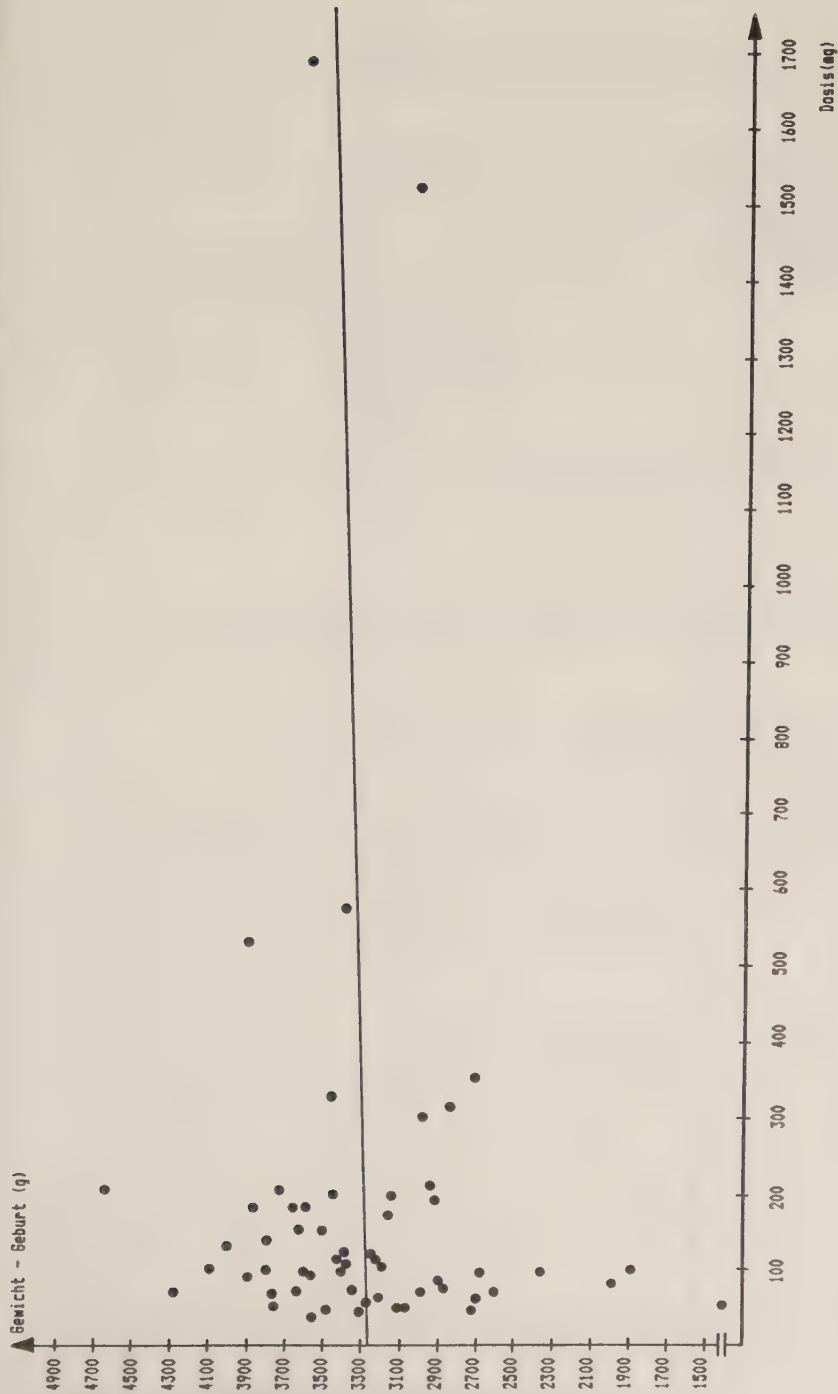


Abb. 14. Graphische Darstellung von Korrelation und Regression
Geburtsgewicht : Bromocriptin-Dosis

4.3.2. Geburtsgröße : Bromocriptin-Dosis

Korrelationskoeffizient: $r = 0,0574$

Regressionsgerade: $\hat{y} = 0,0005 x + 50,9$

Prüfung des Korrelations-
koeffizienten:

Der Korrelationskoeffizient
 $r = 0,0574$ für $n=55$ und $\nu=53$
Freiheitsgrade, ist auf dem
5 %-Niveau nicht signifikant
($|0,0574| < 0,2656 = r_{0,05}$).

Graphische Darstellung, siehe Abb. 15

4.3.3. Kopfumfang bei Geburt : Bromocriptin-Dosis

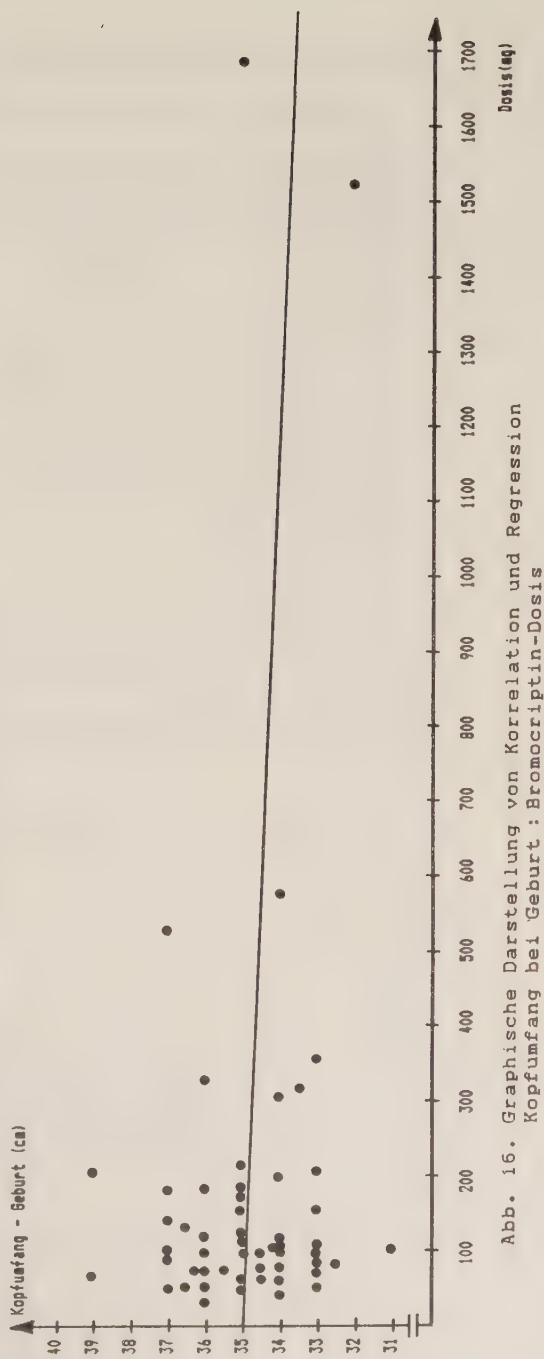
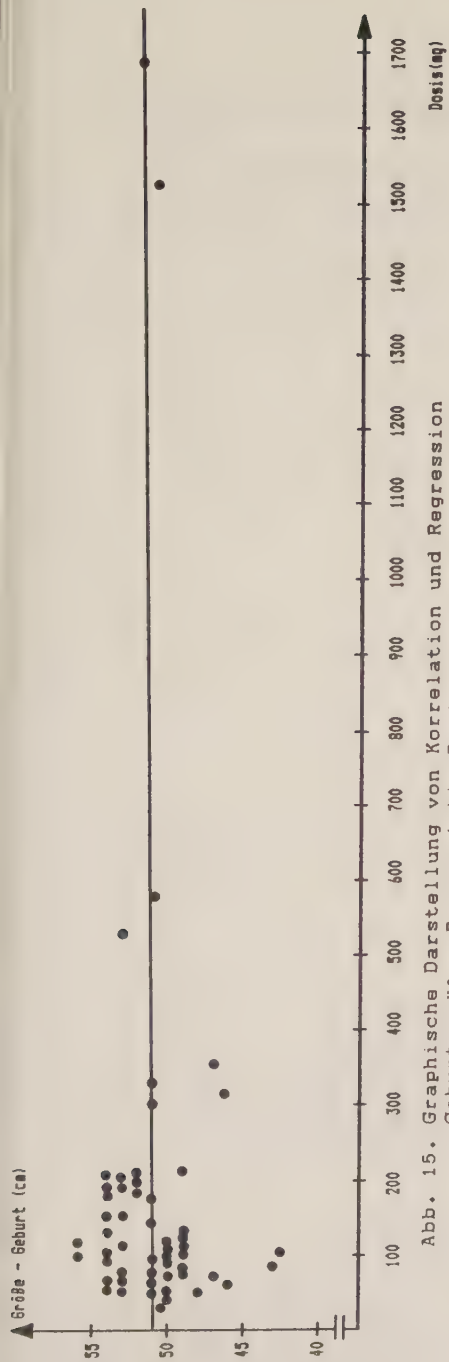
Korrelationskoeffizient: $r = -0,1384$

Regressionsgerade: $\hat{y} = -0,0008 x + 35$

Prüfung des Korrelations-
koeffizienten:

Der Korrelationskoeffizient
 $r = -0,1384$ für $n=54$ und $\nu=52$
Freiheitsgrade, ist auf dem
5 %-Niveau nicht signifikant
($|-0,1384| < 0,2681 = r_{0,05}$).

Graphische Darstellung, siehe Abb. 16



4.4. Diagnosen und Nebenergebnisse

Zur generellen Beurteilung des Vitalitätszustandes der Neugeborenen sei hier die Verteilung der APGAR-Summenzahl angegeben:

APGAR-Score	Anzahl
10/10/10	9
9/10/10	41
8/10/10	1
6/10/10	1
5/10/10	1
8/ 9/10	1
7/ 9/10	2
9/ 9/ 9	1
Gesamt	57

Tabelle 12. APGAR-Punktsumme
nach 1/5/10 Minuten

APGAR-Score	nach 1 min %	nach 5 min %	nach 10 min %
0-2	-	-	-
3-5	1,7	-	-
6-8	8,8	-	-
9	73,7	7,0	1,7
10	15,8	93,0	98,3
Gesamt	100	100	100

Tabelle 13. Verteilung der APGAR-Summenzahl (%)

Organ	Bezeichnung	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U1-U8
Haut Kopf	Hämangiom	1			1	1				3
	Tränenkanal- stenose					1	1	1	1	1
	Sehenschwäche								1	1
	Strabismus								1	1
	Kephalhämatom	1	2							3
	Cranlotabes	1	1	1						2
	Ossifikation									
	verzögert						1	1		1
Hals/ Thorax	Schiefhals/ Schiefhaltung	2	1	2	2	1	1			3
	Clavicula- fraktur	3	3	1						3
	Herzgeräusch		1	1	1	1	1	1	1	1
	LWS-Lordose								2	2
Rücken	Skoliose						1		1	1
Bauch	Nabelhernie			6	1	2	1		1	8
Anal- Uro- genital- Gebiet	Hydrozele	1	1							
	Uro- testis	1	1					1	1	2
	Hypospadie			1	1	1	1		1	1

Tabelle 14. Befundzählung sämtlicher Auffälligkeiten

Organ	Bezeichnung	U 1	U 2	U 3	U 4	U 5	U 6	U 7	U 8	U1-U8
Hüfte	Hüftgelenks- dysplasie		1	1	1	1				1
	Abspreiz- hemmung	4	3		2					6
	Senkfuß								1	1
	Knickfuß	1	1							1
Extremi- täten	Knicksenkfuß							2	2	2
	Sichelfuß	2	2	3	2		1	1	1	7
	Klumpfuß- haltung	1	1	1						1
	Hackenfuß	3	2	1	1					3
	Kletterfuß	2	1							2
	Genu valgum/ Genu varum						1	2		2
	Asphyxie									
	(kurzfristig)	2								2
Sonstiges	Hyperbili- rubinämie	3	3							3
	Anämie	1								1
	Übertragungs- zeichen	1								1
	Körpersymmetrie									1
	Mot. Hypertonie			1	1	1				1
	Mot. Entwicklung									1
	verzögert			1	1	1	1	1		1
	Durchschlaf- störung					1				1
	Enuresis								1	1
	Sprachstörung								2	2

Tabelle 14. (Fortsetzung)

Nr.	B e f u n d e *			Gesamt- beurteilung			
				Kategorien **			
	schwere Mißbil- dungen	deutliche Auffällig- keiten	geringe Auffällig- keiten	1	2	3	4
1	-	-	-				1
2	-	-	Hals-Schief- haltung Skoliose Hackenfuß			1	
3	-	-	Hals-Schief- haltung Hackenfuß			1	
4	-	-	-				1
5	-	Hämangiom (kleinflächig)	Knicksenkfuß		1		
6	-	-	-				1
7	-	-	-				1
8	-	-	-				1
9	-	Nabelhernie Hüftgelenks- dysplasie	Kopf: Ossifi- kation verz. Senkfuß		1		
10	-	Schiefhals Nabelhernie	Hämangiom (stecknadel- kopfgroß) Sichelfuß		1		
11	-	-	-				1
12	-	-	-				1
13	-	-	-				1
14	-	-	-				1
15	-	-	-				1
16	-	-	Hackenfuß			1	
17	-	-	-				1
18	-	Hämangiom	-		1		
19	-	Nabelhernie	-		1		
20	-	-	Klumpfuß- haltung			1	

Tabelle 15. Kategorisierung der
morphologischen Auffälligkeiten

Nr.	B e f u n d e *			Gesamt- beurteilung			
				Kategorien **			
	schwere Mißbil- dungen	deutliche Auffällig- keiten	geringe Auffällig- keiten	1	2	3	4
21	-	-	-				1
22	-	-	Sichelfuß			1	
23	-	-	Knickfuß			1	
24	-	-	-				1
25	-	-	-				1
26	-	-	-				1
27	-	-	-				1
28	-	Nabelhernie Hypospadie	Sichelfuß		1		1
29	-	-	Strabismus			1	
30	-	-	-				1
31	-	-	Knicksenkfuß			1	
32	-	-	-				1
33	-	Tränenkanal- stenose	-		1		
34	-	-	-				1
35	-	-	-				1
36	-	-	-				1
37	-	-	-				1
38	-	-	-				1
39	-	-	-				1
40	-	-	-				1
41	-	Nabelhernie	Sichelfuß		1		1
42	-	Nabelhernie	Sichelfuß		1		
43	-	-	-				1
44	-	-	-				1
45	-	-	-				1
46	-	-	-				1

Tabelle 15. (Fortsetzung)

Nr.	B e f u n d e *			Gesamt- beurteilung			
				Kategorien **			
	schwere Mißbil- dungen	deutliche Auffällig- keiten	geringe Auffällig- keiten	1	2	3	4
47	-	Hydrozele testis	-		1		
48	-	-	-				1
49	-	Hydrozele testis Nabelhernie	-		1		
50	-	-	-				1
51	-	-	-				1
52	-	Motor. Hypertonie	Sichelfuß		1		
53	-	-	-				1
54	-	-	-				1
55	-	-	-				1
56	-	Nabelhernie	Sichelfuß		1		
57	-	-	-				1
Gesamt				0	13	8	36
in [%]					22,8	14	63,2
*** in [%]				1,7	24,4	39,4	34,5

Tabelle 15. (Fortsetzung)

* Befunde aus Tabelle 14, welche hier nicht
erscheinen, fallen unter keine Kategorie

** Kategorie 1 = schwere Mißbildungen

2 = deutliche Auffälligkeiten

3 = geringe Auffälligkeiten

4 = ohne Auffälligkeiten

*** Vergleichszahlen nach Koller (72)

5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Da die Frage des teratogenen Potentials von Bromocriptin bis heute nicht eindeutig geklärt ist und bei der gegenwärtig üblichen Therapie zumindest während der ersten Schwangerschaftswochen mit einer Medikamentenexposition gerechnet werden muß, hatte diese Arbeit das Ziel, das teratogene Risiko von Bromocriptin bei der Sterilitätsbehandlung hyperprolaktinämischer Frauen zu untersuchen.

Dazu wurden die Daten von 57 Kindern, bei welchen der mütterliche Organismus einer postkonzeptionellen Bromocriptinexposition unterlag, mit den Daten, welche für eine "Normalpopulation" gelten, verglichen.

Die beobachtete Frühgeburtenrate von 3,5 % (2 Kinder) sowie die Anzahl von 4 hypotrophen Kindern (7 %), liegen deutlich im unteren Bereich der Normwerte, welche für die Frühgeburtenhäufigkeit mit 9,3 % und die Häufigkeit untergewichtiger Neugeborener, bezogen auf alle Geburten, mit 6 -9 % angegeben werden (69). Eine von Jürgensen und Taubert (59) berichtete erhöhte Frühgeburtenrate nach Bromocriptin-Therapie konnte somit nicht bestätigt werden.

Der Zustand der Neugeborenen war mit einem 10-Minuten-APGAR-Wert von 10 bei 56 Kindern und 9 bei einem Kind, generell zufriedenstellend. Der APGAR-Wert, ein gutes Maß für die funktionelle Reife, sollte nach 5 Minuten bei 94 % der Kinder einen Wert von 9 oder 10 aufweisen (72). Dies wurde bei den hier untersuchten 57 Kindern zu 100 % erreicht.

Bei Auswertung der Daten für Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt bzw. deren postnatale Entwicklung bis zum Alter von 4 Jahren, konnte größtenteils keine signifikante Abweichung vom Mittel der Grundgesamtheit festgestellt werden. Insgesamt mußte die Nullhypothese in 5 von 42 Fällen verworfen werden. Außer einer singulären Gewichtsabweichung nach unten, beobachtet bei der Untersuchung U 6 (12 Monate), Mädchen, welche sich in den folgenden Untersuchungen (U 7 / U 8) nicht wiederholte, traten die Differenzen ausnahmslos bei der Untersuchung U 3 (1 Monat) und ebenfalls ausschließlich mit einer Abweichung in den positiven Bereich auf, d.h., daß Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei den Knaben sowie Kopfumfang bei den Mädchen an diesem Untersuchungstermin signifikant höhere Werte als die der "Normalpopulation" aufwiesen. Da eine mögliche Erklärung dieses Phänomens in der besonders schnellen somatischen Entwicklung während dieses Lebensalters und der, im Vergleich zu späteren Untersuchungsterminen, daraus resultierenden stärkeren Auswirkung nicht streng eingehaltener Termine lag, wurde das exakte Alter der Kinder bei U 3 ermittelt. Dies ergab, daß mehr als 50 % der Kinder ca. 2 Wochen älter, jedoch nur drei Kinder 1 Woche jünger als einen Monat waren, und stellt eine mögliche Ursache für die Abweichung in den positiven Bereich dar. Bei isolierter Betrachtung der Daten für U 1 (Geburt) läßt sich keine Abweichung vom Normbereich feststellen. Somit stimmt diese Arbeit mit den Beobachtungen von Griffith et al. (44) überein, die bei der Untersuchung von 369 Kindern Bromocriptin-induzierter Schwangerschaften ein im Normbereich liegendes mittleres Geburtsgewicht ermittelten. Auch bei Bromocriptin-Applikation während der gesamten Schwangerschaft (11,103) erfolgte ein unauffälliges fetales Wachstum.

Des weiteren konnte keine Korrelation der Daten für Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt mit der postkonzeptionell applizierten Bromocriptin-Gesamtdosis beobachtet werden. Die berechneten Korrelationskoeffizienten erwiesen sich als nicht signifikant. Interessant ist hier die Betrachtung einzelner Meßdaten bei besonders hoher bzw. niedriger postkonzeptionell eingenommener Gesamtdosis. So wiesen die Kinder bei Gesamtdosen von 1520 bzw. 1680 mg ein Gewicht von 3050 bzw. 3620 g, eine Größe von 51 bzw. 52 cm und einen Kopfumfang von 32 bzw. 35 cm, bei Gesamtdosen von 30 bzw. 48 mg ein Gewicht von 3560 bzw. 3080 g, eine Größe von 50,5 bzw. 51 cm und einen Kopfumfang von 36 bzw. 36,5 cm, also auf beide Gruppen ähnlich verteilte Meßdaten, auf.

Als relativ schwierig erwies es sich, die bei den Kindern beobachteten Auffälligkeiten allgemein gültigen Angaben für eine "Normalpopulation" gegenüberzustellen. Aus diesem Grunde hier einige grundsätzliche Bemerkungen zu vergleichenden epidemiologischen Häufigkeitsuntersuchungen.

Bei der Angabe von Mißbildungshäufigkeiten weisen die jeweiligen Raten verschiedener Studien oftmals eine starke Diskrepanz auf. Dieser Tatsache liegt zugrunde, daß

a) methodische Unterschiede in der Zählung betroffener Organsysteme bestehen, also entweder eine Fallzählung vorgenommen wird, d.h. sämtliche Befunde einzeln gezählt werden und somit Kinder mit mehreren Auffälligkeiten bei jeder Art der Auffälligkeit gezählt werden, oder eine Personenzählung erfolgt, bei Mehrfachmißbildungen also nur einmal gezählt und der schwersten Klasse zugeordnet wird (dies verdeutlicht v.a. die amerikanische Perina-

tal-Studie, die bei zwei verschiedenen Verschlüsselungen erhebliche Unterschiede aufwies, so wurde die Gesamtquote der Mißbildungen in der Erstverschlüsselung mit 1967,8 und in der Zweitverschlüsselung mit 652,7 auf 10 000 Geborene angegeben (50)),

- b) bei den einzelnen Defektzuständen fließende Übergänge im Schweregrad existieren und die Definition einer Mißbildung mehr oder weniger weit gefaßt sein kann,
- c) die Zuordnung einer bestimmten Mißbildung zur Kategorie "schwer" oder "leicht" unterschiedlich vorgenommen wird und
- d) nicht zuletzt die Gründlichkeit der Untersuchungsanweisungen bzw. Befunderhebung eine große Rolle spielt (Literaturüberblick bezüglich der Problematik der Ermittlung, Erfassung usw. in (50)).

Für vorliegende Arbeit erwies sich die Auswertung von 7870 Schwangerschaften der prospektiven Untersuchungsreihe "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft nach Koller (72) als geeignetstes Bezugssystem, da dem daraus übernommenen Kategorisierungsschema auch die überwiegend geringfügigeren Auffälligkeiten zugeordnet werden konnten. In dieser systematischen Gliederung angeordneter Defekte wird bei den schweren Mißbildungen auf die von der WHO vorgelegte 8. Revision der internationalen Klassifikation der Krankheiten, Schäden und Todesursachen (ICD) Bezug genommen, die in Sektion XIV in den Kategorien 740-759 die wesentlichen Mißbildungstypen enthält.

Keine dieser schweren Mißbildungen, von Koller mit einer Quote von 1,7 % festgestellt, konnte im Rahmen vorliegender Arbeit beobachtet werden.

Der unter Kategorie "deutliche Auffälligkeiten" ermittelte Anteil von 22,8 % zeigt im Vergleich zu Kollers Quote von 24,4 % ein geringfügig "besseres" Resultat.

Wesentlich ausgeprägter stellt sich die Abweichung unter Kategorie "geringe Auffälligkeiten" dar. Der bei Koller angegebenen Quote von 39,4 % steht eine Häufigkeit von 14 % gegenüber, d.h., daß im Rahmen dieser Arbeit das Auftreten "geringer Auffälligkeiten" mit einer um mehr als 50 % niedrigeren Frequenz beobachtet wurde. Diese Diskrepanz erklärt sich aus der Tatsache, daß in der von Koller ausgewerteten prospektiven Untersuchungsreihe in Kategorie 3. Auffälligkeiten ohne klinische Relevanz verschlüsselt wurden und viele dieser nahe den "Grenzfällen der Norm" liegenden Abweichungen in den dieser Arbeit zugrundeliegenden Untersuchungsheften keine Berücksichtigung fanden. Es soll deshalb betont werden, daß der Vergleich der von Koller ermittelten Quoten mit den Ergebnissen dieser retrospektiven Studie nur sehr eingeschränkt möglich ist.

Das Fehlen schwerer Mißbildungen sowie der Häufung von Auffälligkeiten bzw. spezifischer Auffälligkeitstypen legen jedoch den Schluß nahe, daß Bromocriptin in der üblichen Dosierung im menschlichen Organismus keinen teratogenen Effekt ausübt, womit unsere Beobachtungen mit den Berichten von Griffith et al. (44) sowie Krupp et al. (73) korrespondieren.

Doch trotz dieses befriedigenden Resultats werden auch in Zukunft weitere Studien über längere Zeiträume benötigt, um eine gültige Aussage über das teratogene Risiko der Bromocriptin-Therapie einer hyperprolaktinämischen Sterilität machen zu können.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Daten von 57 Kindern, deren mütterlicher Organismus einer postkonzeptionellen Bromocriptin-exposition unterlag, wurden mit den Daten, welche für eine "Normalpopulation" Gültigkeit haben, verglichen.

Es ließ sich keine Assoziation einer Sterilitätsbehandlung hyperprolaktinämischer Frauen durch Bromocriptin mit einem gesteigerten teratogenen Risiko feststellen.

Ein 5-Minuten-APGAR-Wert von 9 bzw. 10 wurde in 100 % der Fälle erreicht, eine Erhöhung der Frühgeburtsrate bzw. der Anzahl an Mangelgeburten war mit 3,5 bzw. 7 % nicht nachzuweisen.

Gewicht, Körpergröße und Kopfumfang bei Geburt zeigten keine Abweichung von den entsprechenden Angaben einer Normalpopulation, ebenso ließ sich keine Korrelation zwischen der postkonzeptionell applizierten Bromocriptin-Gesamtdosis und diesen Meßdaten konstruieren.

Die somatische Entwicklung der Kinder zeigte in nur 5 von 42 Fällen eine signifikante Abweichung von der Grundgesamtheit, was in 4 Fällen auf die in über 50 % zu spät erfolgte Untersuchung bei U 3 (1 Monat) zurückgeführt wird, in einem Fall nicht erklärt werden kann, sich aber bei den darauf folgenden Untersuchungen nicht wiederholte.

Schwere Mißbildungen fanden sich bei keinem der Kinder, die Quote der Auffälligkeiten bewegte sich im Normbereich.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Almquist S, Dahlgren S, Notter G, Sundbom L: Brain necrosis after irradiation of the hypophysis in Cushing's disease. Acta Radiol 2:179, 1964
- 2 Aono T, Miyake A, Shioji T, Kinugasa T, Onishi T, Kurachi K: Impaired LH-release following exogenous estrogen administration in patients with amenorrhea-galactorrhea syndrome. J Clin Endocrinol Metab 42:696, 1976
- 3 Archer DF, Josimovich JB: Ovarian response to exogenous gonadotropins in women with elevated serum prolactin. Obstet Gynecol 48:155, 1976
- 4 Bamberg G, Baur F: Statistik. 1. Aufl, München: Oldenbourg, pp 173-178, 1979
- 5 Basetti M, Spada A, Pezzo G, et al: Bromocriptine treatment reduces the cell size in human macroprolactinomas: A morphometric study. J Clin Endocrinol Metab 58:268, 1984
- 6 Bennink HJ: Intermittent bromocriptine treatment for the induction of ovulation in hyperprolactinemic patients. Fertil Steril 31:267, 1979
- 7 Bergh T, Nillius SJ, Wide L: Clinical course and outcome of pregnancies in amenorrhoeic women with hyperprolactinemia and pituitary tumors. Br Med J 1:875, 1978

- 8 Besser GM, Parke L, Edwards CRW, Forsyth IA, McNeilly AS: Galactorrhea: Successful treatment with reduction of plasma prolactin levels by brom-ergo-cryptine. Br Med J 3:669, 1972
- 9 Beumont PJV, Corker CS, Friesen HG, Gelder MG, Harris GW, Kolakowska T, MacKinnon PCB, Mandelbrote BM, Marshall J, Murray MAF, Wiles DH: The effects of phenothiazines on endocrine function: I. Brit J Psychiat 124:413, 1974
- 10 Beumont PJV, Corker CS, Friesen HG, Kolakowska T: The effects of phenothiazines on endocrine function: II. Brit J Psychiat 124:420, 1974
- 11 Bigazzi M, Ronga R, Lancranjan I, Ferraro S, Branconi F, Buzzoni P, Martorana G, Scarselli GF, del Pozo E: A pregnancy in an acromegalic woman during bromocriptine treatment: effects on growth hormone and prolactin in the maternal, fetal, and amniotic compartments. J Clin Endocrinol Metab 48:9, 1979
- 12 Bohnet HG, Wiest HJ, Dahlén HG, Schneider HPG: Die pulsatile LH-Fluktuation (Spiking) in Abhängigkeit vom zirkulierenden Prolaktin. Endokrinologie 66:158, 1975
- 13 Bohnet HG, Dahlén HG, Wuttke W, Schneider HPG: Hyperprolactinemic anovulatory syndrome. J Clin Endocrinol Metab 42:132, 1975

- 14 Bohnet HG, Hanker JP, Horowski R, Wickings EJ, Schneider HPG: Suppression of prolactin secretion by lisuride throughout the menstrual cycle and in hyperprolactinemic menstrual disorders. *Acta Endocrinol (Copenh)* 92:8, 1979
- 15 Boroditsky MS, Faiman C: Galactorrhea-amenorrhea due to primary hypothyroidism. *Am J Obstet Gynecol* 116:661, 1973
- 16 Boyar RM, Kapen S, Finkelstein JW, Perlow M, Sassin J-F, Fukushima DK, Weitzman ED, Hellman L: Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinemic states. *J Clin Invest* 53:1588, 1974
- 17 Boyar RM, Kapen S, Weitzman ED, Hellman L: Pituitary microadenoma and hyperprolactinemia - a cause of unexplained secondary amenorrhea. *New Engl J Med* 294:263, 1976
- 18 Carlson HE, Levine GA, Goldberg NJ, Hershman JM: Hyperprolactinemia in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Arch Intern Med* 138:1807, 1978
- 19 Chang JR, Keye WR, Young JR, Wilson CB, Jaffe RB: Detection, evaluation, and treatment of pituitary microadenomas in patients with galactorrhea and amenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 128:356, 1977
- 20 Child DF, Gordon H, Mashiter K, Joplin GF: Pregnancy, prolactin, and pituitary tumours. *Br Med J* 4:87, 1975

- 21 Cleary RE, Crabtree R, Lemberger L: The effect of lergotril on galactorrhea and gonadotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 40:830, 1975
- 22 Clemens JA, Sawyer BD, Cerimele B: Further evidence that serotonin is a neurotransmitter involved in the control of prolactin secretion. *Endocrinology* 100:692, 1977
- 23 Crosignani PG, Reschini E, Peracchi M, D'Alborton A, Lombroso GC: Pregnancy following metergoline treatment in a patient with hyperprolactinemia. *Br J Obstet Gynecol* 84:386, 1977
- 24 Demura R, Ono M, Demura H, Shizume K, Oouchi H: Prolactin directly inhibits basal as well as gonadotropin-stimulated secretion of progesterone and 17β -estradiol in the human ovary. *J Clin Endocrinol Metab* 54:1246, 1982
- 25 De Rivera JL, Lal S, Ettigi P, Hontela S, Muller HF, Friesen HG: Effect of acute and chronic neuroleptic therapy on serum prolactin levels in men and women of different age groups. *Clin Endocrinol (Oxf)* 5:273, 1976
- 26 Duignan NM: Polycystic ovarian disease. *Br J Obstet Gynecol* 83:593, 1976
- 27 Editorial: Hyperprolactinemia: Pituitary tumor or not? *Lancet* 2:517, 1980

- 28 Eversmann T, Fahlbusch R, Rjosk HK, von Werder K: Persisting suppression of prolactin secretion after long-term treatment with bromocriptine in patients with prolactinomas. *Acta Endocrinol (Kbh)* 92:413, 1979
- 29 Faglia G, Moriondo P, Travaglini P, et al: Influence of previous bromocriptine therapy on surgery for microprolactinoma. *Lancet* 1:133, 1983
- 30 Fahlbusch R, Grumme T, Aulich A, Wende S, Steinhoff H, Lanksch W, Kazner E: Suprasellar tumors in the CT scan. In: *Cranial computerized tomography*. Lanksch W, Kazner E (eds) Berlin-Heidelberg-New York: Springer, p 114, 1976
- 31 Fahlbusch R, Rjosk HK, von Werder K: Operative treatment of prolactin producing adenomas. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 225, 1978
- 32 Falaschi P, Frajese G, Rocco A: Polycystic ovary syndrome and hyperprolactinemia. *J Steroid Biochem* 8:13, 1977
- 33 Flückiger E, del Pozo E, von Werder K: Prolactin physiology, pharmacology and clinical findings. In: *Monographs on endocrinology*, Vol 23. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1982

- 34 Franks S, Jacobs HS, Hull MGR, Steele SJ, Naborro JDN: Management of hyperprolactinemic amenorrhea. Br J Obstet Gynecol 84:241, 1977
- 35 Frantz AG, Kleinberg DL: Prolactin: evidence that it is separate from growth hormone in human blood. Science 170:745, 1970
- 36 Frantz AG, Kleinberg DL, Noel GL: Studies on prolactin in man. Recent Progr Hormone Res 28:527, 1972
- 37 Frantz AG: The regulation of prolactin secretion in humans. In: Frontiers in neuroendocrinology. Ganong WF, Martini L (eds) New York: Oxford Univ Press, p 337, 1973
- 38 Friesen HG, Tolis G: The use of bromocriptine in the galactorrhea-amenorrhea syndromes: the Canadian cooperative study. Clin Endocrinol 6 (Suppl 1):91s, 1977
- 39 Galvan G, Irnberger T: Effect of bromocriptine therapy on large prolactinomas. In: Prolactinomas: An interdisciplinary approach. Auer LM, Leb G, Tscherne G, Urdl W, Walter GF (eds) Berlin-New York: Walter de Gruyter, p 327, 1985
- 40 Glass MR, Shaw RW, Butt WR, Logan-Edwards R, London DR: An abnormality of estrogen feedback in amenorrhea and galactorrhea. Br Med J 3:274, 1975

- 41 Gold MS, Donabedian RK, Dillard M, Slobetz FW, Riordan CE, Kleber HD: Antipsychotic effect of opiate agonists. *Lancet* 2:398, 1977
- 42 Gomez F, Reyes FI, Faiman C: Nonpuerperal galactorrhea and hyperprolactinemia. *Am J Med* 62:648, 1977
- 43 McGregor AM, Scanlon MF, Hall K, Cook DB, Hall R: Reduction in size of a pituitary tumor by bromocriptine therapy. *N Engl J Med* 300:291, 1979
- 44 Griffith RW, Turkalj I, Braun P: Outcome of pregnancy in mothers given bromocriptine. *Br J Clin Pharmacol* 5:227, 1978
- 45 Griffith RW, Turkalj I, Braun P: Pituitary tumors during pregnancy in mothers treated with bromocriptine. *Br J Clin Pharmacol* 7:393, 1979
- 46 Hardy J: Transsphenoidal surgery of hypersecreting pituitary tumors. In: *Diagnosis and treatment of pituitary tumors*. Kohler FO, Ross GT (eds) Amsterdam: Excerpta Medica, p 179, 1973
- 47 Harris JR, Levene MB: Visual complications following irradiation for pituitary adenomas and craniopharyngiomas. *Radiology* 120:167, 1976
- 48 L'Hermite M, Caufriez A, Robyn C: Pathophysiology of human prolactin secretion with special reference to prolactin-secreting pituitary adenomas and isolated galactorrhea. In: *Prolactin and human reproduction*. Crosignani PG, Robyn C (eds) London-New York: Academic Press, p 179, 1977

- 49 Hökfelt T, Fuxe K: On the morphology and the neuro-endocrine role of the hypothalamic catecholamine neurons. In: Brain-endocrine interaction. Median eminence: Structure and function. Knigge KM, Scott DE, Weindl A (eds) Basel: S Karger, p 181, 1972
- 50 Höpker WW: Mißbildungen: Interrelationen, Assoziationen und diagnostische Validität. Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo: Springer, 1984
- 51 Horrobin DF: Prolactin: Effects and clinical significance, Vol 6. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978
- 52 Horrobin DF: Prolactin, Vol 8. Montreal: Eden Press, 1980
- 53 Hwang P, Guyda H, Friesen H: A radioimmunoassay for human prolactin, Proc Natl Acad Sci USA 68:1902, 1971
- 54 Jacobs HS, Franks S, Murray AF, et al: Clinical and endocrine features of hyperprolactinemia. Clinical Endocrinology 5:439, 1976
- 55 Jacobs HS, Thobani SU: Long term follow-up of medically treated hyperprolactinemia (including prolactinoma) - evidence for cure. In: Advances in diagnosis and treatment of infertility. Insler V, Bettendorf G (eds) Amsterdam-New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, p 263, 1981

- 56 Jacobs HS: Conservative management of prolactinoma. In: Prolactinomas: An interdisciplinary approach. Auer LM, Leb G, Tscherne G, Urdl W, Walter GF (eds) Berlin-New York: Walter de Gruyter, p 319, 1985
- 57 Joplin GF, Banks L, Child DE, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, Jadresic A, Koochek MH: Treatment of acromegaly by pituitary implantation of 90 Y. In: Treatment of pituitary adenomas. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 261, 1978
- 58 Joplin GF, Banks L, Cassar J, Doyle FH, Jadresic A, Kelly WF, Mashiter K: Implantation of yttrium-90 or gold-198 seeds. In: Recent advances in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. Linfoot JA (ed) New York: Raven Press, p 331, 1979
- 59 Jürgensen O, Taubert HD: Cervical incompetence and premature delivery after bromocriptine therapy for infertility. Lancet 2:203, 1977
- 60 Kamberi IA, Mical RS, Porter JC: Effects of melatonin and serotonin on the release of FSH and prolactin. Endocrinology 88:1288, 1971
- 61 Karduck A, Bock WJ: Transmaxillar-transsphenoidal hypophysectomy: Approach and rhinological follow-up. In: Treatment of pituitary adenomas. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 299, 1978
- 62 Keller-Wiskott: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 4. Aufl, Wiskott A, Betke K, Künzer W (eds) Stuttgart: Thieme, 1977

- 63 Kelly PA, Ferland L, Labrie F: Endocrine control of prolactin receptors. In: Progress in prolactin physiology and pathology. Robyn C, Harter M (eds) Amsterdam-New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, p 59, 1978
- 64 Kelly WF, Mashiter K, Doyle FH, Banks LM, Joplin GF: Treatment of prolactin-secreting pituitary tumors in young women by needle implantation of radioactive yttrium. Quart J Med 47:473, 1978
- 65 Kendall B: Current approaches to hypothalamic pituitary radiology. Clin Endocrinol Metab 12:535, 1983
- 66 Kleinberg DL, Frantz AG: Human prolactin: Measurement in plasma by in vitro bioassay. J Clin Invest 50:1557, 1971
- 67 Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG: Galactorrhea: A study of 235 cases, including 48 with pituitary tumors. New Engl J Med 296:589, 1977
- 68 Klijn JGM, Lamberts SWJ, de Jong FH, Docter R, van Dongen KJ, Birkenhäger JC: The importance of pituitary tumour size in patients with hyperprolactinemia in relation to hormonal variables and extrasellar extension of tumour. Clin Endocrinol 12:341, 1980
- 69 Knörr K, Knörr-Gärtner H, Beller FK, Lauritzen Ch: Lehrbuch der Geburtshilfe und Gynäkologie. 2. Aufl, Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1982

- 70 Kohler PO: Overview of pituitary tumor treatment. In: The pituitary adenoma. Post KD, Jackson IMD, Reichlin S (eds) New York-London: Plenum Publ Corp, p 479, 1980
- 71 Kollegium Biomathematik NW: Biomathematik für Mediziner. 2. Aufl, Berlin-Heidelberg-New York: Springer, p 151, 1976
- 72 Koller S: Risikofaktoren der Schwangerschaft. Auswertung von 7870 Schwangerschaften der prospektiven Untersuchungsreihe "Schwangerschaftsverlauf und Kindesentwicklung" der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1983
- 73 Krupp P, Turkalj I: Surveillance of Parlodel (bromocriptine) in pregnancy and offspring. In: Prolactinomas and pregnancy. Jacobs HS (ed) Proceedings of 11th world congress on fertility and sterility, Dublin, June 1983 Symposium. Lancaster-Boston-The Hague-Dordrecht: MTP Press, p 45, 1984
- 74 Labrie F, Beaulieu M, Caron MG, Raymond V: The adeno-hypophyseal dopamine receptor: Specificity and modulation of its activity by estradiol. In: Progress in prolactin physiology and pathology. Robyn C, Harter M (eds) Amsterdam-New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, p 121, 1978
- 75 Lachelin GCL, Abu-Fadil S, Yen SSC: Functional delineation of hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinol 44:1163, 1977

- 76 Landolt AM: Surgical treatment of pituitary prolactinomas: Postoperative prolactin and fertility in seventy patients. *Fertil Steril* 35:620, 1981
- 77 Landolt AM, Keller PJ, Froesch ER, Mueller J: Bromocriptine: Does it jeopardise the result of later surgery for prolactinomas? *Lancet* 2:657, 1982
- 78 Lavric MV: Galactorrhea and amenorrhea with polycystic ovaries: Del Castillo syndrome or polycystic ovarian syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 104:814, 1969
- 79 Levine JH, Sagel J, Rosebrock G, Gonzalez JJ, Nair R, Rawe S, Powers JM: Prolactin-secreting adenoma as part of the multiple endocrine neoplasia - type I (MEN-I) syndrome. *Cancer* 43:2492, 1979
- 80 Lewis UJ, Singh RNP, Seavey BK: Human prolactin: Isolation and some properties. *Biochem Biophys Res Commun* 44:1169, 1971
- 81 Leyendecker G, Nocke W, Schmidt-Gollwitzer M, Entzian W, del Pozo E: Klinik der hyperprolaktinämischen Amenorrhoe. *Gynäkologe* 10:93, 1977
- 82 Li CH: Prolactin: Purification and biochemical characterization. In: *Methods in investigative and diagnostic endocrinology*. Berson SA, Yalow RS (eds) Amsterdam - London: North Holland Publ Comp, 1973
- 83 Lutterbeck P, Pryor JS, Varga L, Wenner R: Treatment of non-puerperal galactorrhea with an ergot alkaloid. *Br Med J* III:228, 1971

- 84 Maas JM: Amenorrhea-galactorrhea syndrome: Before, during, and after pregnancy. Fertil Steril 18:857, 1967
- 85 Magyar DM, Marshall JR: Pituitary tumors and pregnancy. Am J Obstet Gynecol 132:739, 1978
- 86 Mahesh VB, Pria SD, Greenblatt RB: Abnormal lactation with Cushing's syndrome - a case report. J Clin Endocrinol Metab 29:978, 1969
- 87 Meites J: Hypothalamic control of prolactin secretion. In: Lactogenic hormones. Wolstenholme GEW, Knight J (eds) Edinburgh-London: Churchill Livingstone, p 325, 1972
- 88 Mendelson WB, Jacobs LS, Reichman JD, et al: Methysergide: Suppression of sleep-related prolactin secretion and enhancement of sleep-related growth hormone secretion. J Clin Invest 56:690, 1975
- 89 Molitch ME: Medical therapy of pituitary tumors. In: The pituitary adenoma. Post KD, Jackson IMD, Reichlin S (eds) New York-London: Plenum Publ Corp, p 323, 1980
- 90 Mroueh AM, Siler-Khodr TM: Ovarian refractoriness to gonadotropins in cases of inappropriate lactation: Restoration of ovarian function with bromocriptine. J Clin Endocrinol Metab 43:1398, 1976
- 91 Murken JD, Kunze D: Diagnostik von Längenalter und Gewichtsalter mit neuen Somatogrammen. Kinderarzt 5:1077, 1974

- 92 McNeilly AS: Prolactin and human reproduction. Br J Hosp Med 12:57, 1974
- 93 McNeilly AS: Physiology of lactation. J Biosoc Sci Suppl 4:5, 1977
- 94 Nillius SJ, Bergh T, Larsson SG: Pituitary tumours and pregnancy. In: Pituitary adenomas. Derome PJ, Jedynak CP, Peillon F (eds) France: Asclepios Publ, p 103, 1980
- 95 Noel GL, Suh HK, Stone JG, Frantz AG: Human prolactin and growth hormone release during surgery and other conditions of stress. J Clin Endocrinol Metab 35:840, 1972
- 96 Odell WD: Prolactin-producing tumors (prolactinomas). In: Pituitary tumors. Odell WD, Nelson DH (eds) Mount Kisco-New York: Futura Publ Comp, p 159, 1984
- 97 Pasteels JL, Danguy A, Frérotte M, et al: Inhibition de la secretion de prolactine par l'ergocornine et la 2-br-alpha-ergocryptine: action directe sur l'hypophyse en culture. Ann Endocrinol (Paris) 32:188, 1971
- 98 Polatti E, Bolis FF, Ravagni-Probizer MF, Baruffini A, Cavalleri A: Treatment of hyperprolactinemic amenorrhea by intermittent administration of bromocriptine (CB 154). Am J Obstet Gynecol 131:792, 1978
- 99 Porträt eines Pharmakons: Bromocriptin: Erster spezifischer Prolaktinhemmer. Selecta 20:2424, 1978

- 100 del Pozo E, Varga L, Wyss H, Tolis G, Friesen H, Wenner R, Vetter L, Uettwiler A: Clinical and hormonal response to bromocriptin (CB-154) in the galactorrhea syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 39:18, 1974
- 101 del Pozo E, Wyss H, Lancranjan I, Obolensky W, Varga L: Prolactin-induced luteal insufficiency and its treatment with bromocriptin: Preliminary results. In: *Ovulation in the humans*. Crosignani PG, Mishell DR (eds) London-New York-San Francisco: Academic Press, p 297, 1976
- 102 del Pozo E, Flückiger E, Lancranjan I: Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs. In: *Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones*. Charro Salgado A, Fernandez Durango R, Lopez del Campo JG (eds) Amsterdam: Excerpta Medica, p 137, 1976
- 103 del Pozo E, Darragh A, Lancranjan I, Ebeling D, Burmeister P, Bühler F, Marbach P, Braun P: Effect of bromocriptine on the endocrine system and fetal development. *Clin Endocrinol (Suppl) (Oxf)* 6:47s, 1977
- 104 del Pozo E, Gerber L, Hunziker S: Response to bromocriptine therapy in 115 prolactinoma cases. In: *Prolactin and prolactinomas*. Tollis G, Stefanis C, Mountokalakis T, Labrie F (eds) New York: Raven Press, p 403, 1983
- 105 Prosser PR, Karam JH, Townsend JJ, Forsham PA: Prolactin-secreting pituitary adenomas in multiple endocrine adenomatosis, type I. *Ann Intern Med* 91:41, 1979

- 106 Rjosk HK, von Werder K, Stadlbauer E: Suppression of prolactin in menstrual disorders. Acta Endocrinol (Kbh) Suppl 193:28, 1975
- 107 Rjosk HK, von Werder K, Fahlbusch R: Hyperprolaktinämische Amenorrhoe. Geburtsh Frauenheilk 36:575, 1976
- 108 Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K: Hyperprolaktinämie und Sterilität. Arch Gynecol 228:518, 1979
- 109 Rjosk HK, Fahlbusch R, von Werder K: Influence of pregnancies on prolactinomas. Acta Endocrinol 100:337, 1982
- 110 Rjosk HK, von Werder K: Schwangerschaft und Wochenbett nach behandelter Hyperprolaktinämie. Gynäkologe 15:22, 1982
- 111 Rjosk HK: Sterilität durch Hyperprolaktinämie: Klinik, endokrine Befunde, Therapie. München-Wien-Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1983
- 112 Rocco A, Falaschi P, Pompei P, del Pozo E, Frajese G: Chronic anovulation in polycystic ovary syndrome: Role of hyperprolactinemia and its suppression with bromocriptine. In: Psychoneuroendocrinology in reproduction. Zichella L, Pancheri P (eds) Amsterdam-New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, p 387, 1979
- 113 Sachs L: Statistische Methoden. 5. Aufl, Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1982

- 114 Saito T, Saxena BB: Specific receptors for prolactin in the ovary. *Acta Endocrinol (Kbh)* 80:126, 1975
- 115 Sandler R, Gardner HM: Successfully treated nonpuerperal galactorrhea/amenorrhea: A comment on the fallacy of eponymic classification. *Am J Obstet Gynecol* 115:861, 1973
- 116 Sassin JF, Frantz AG, Weitzman ED, Kapen S: Human prolactin: 24-hour pattern with increased release during sleep. *Science* 177:1205, 1972
- 117 Sato T, Hirono M, Jyujo T, Lesaka T, Taya K, Igarashi M: Direct action of prostaglandins on the rat pituitary. *Endocrinology* 96:45, 1975
- 118 Schindler AE, Göser R, Traut H, Keller E: Ovulation induction with bromocryptine and pregnancy in patients with pituitary tumors. In: *Treatment of pituitary adenomas*. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 390, 1978
- 119 Schneider HPG, Leyendecker G: The normal and dysregulated human menstrual cycle. *Advances in steroid biochemistry and pharmacology*. Vol 7, New York-London: Academic Press, p 23, 1979
- 120 Schneider HPG, Bohnet HG: Die hyperprolaktinämische Ovarialinsuffizienz. *Gynäkologe* 14:104, 1981

- 121 Schulz KD, Geiger W, del Pozo E, Lose KH, Künzig HJ, Lancranjan I: The influence of the prolactin inhibitor bromocriptin (CB-154) on human luteal function in vivo. Arch Gynecol 221:93, 1976
- 122 Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M: Recurrence of hyperprolactinemia after selective transphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. N Engl J Med 309:280, 1983
- 123 Shin SH: TRH is not the physiological PRF in the male rat. Life Sci 23:1813, 1978
- 124 Shome B, Parlow AF: Human pituitary prolactin (hPRL): The entire linear amino acid sequence. J Clin Endocrinol 45:1112, 1977
- 125 Thorner MO, Besser GM, Jones A, Dacie J, Jones AE: Bromocriptine treatment of female infertility: report of 13 pregnancies. Br Med J 4:694, 1975
- 126 Thorner MO: Prolactin: Clinical physiology and the significance and management of hyperprolactinemia. In: Clinical neuroendocrinology. Martini L, Besser GM (eds) New York-San Francisco-London: Academic Press, p 319, 1977
- 127 Thorner MO: Prolactin. Clin Endocrinol Metab 6:201, 1977
- 128 Thorner MO, Perryman RL, Rogol AD, et al: Rapid changes of prolactinoma volume after withdrawal and reinstitution of bromocriptine. J Clin Endocrinol 53:480, 1981

- 129 Tindall GT, Kovacs K, Horvath E, et al: Human prolactin producing adenomas and bromocriptine: A histological immunocytochemical, ultrastructural and morphometric study. J Clin Endocrinol Metab 55:1178, 1982
- 130 Tolis G, Somma M, van Campenhout J, Friesen H: Prolactin secretion in sixty-five patients with galactorrhea. Am J Obstet Gynecol 118:91, 1974
- 131 Turkington RW, Hill RL: Lactose synthetase: Progesterone inhibition of the introduction of α -lactalbumin. Science 163:1458, 1969
- 132 Turkington RW: Prolactin secretion in patients treated with various drugs. Arch Intern Med 130:349, 1972
- 133 Vezina JL, Sutton TJ: Prolactin-secreting pituitary microadenomas: Roentgenologic diagnosis. Am J Roentgenol Radiother 120:46, 1974
- 134 Waltz TA, Brownell B: Sarcoma: A possible late result of effective radiation for pituitary adenoma. J Neurosurg 24:901, 1966
- 135 Wass JAH, Williams J, Charlesworth M, et al: Bromocriptine in management of large pituitary tumors. Br Med J 284:1908, 1982
- 136 von Werder K: Wachstumshormon und Prolaktin-Sekretion des Menschen. München-Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg, 1975

- 137 von Werder K, Fahlbusch R, Landgraf R, Pickardt CR, Rjosk HK, Scriba PC: Medical treatment of hyperprolactinemia associated with pituitary tumor. In: Treatment of pituitary adenomas. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 377, 1978
- 138 von Werder K, Eversmann T, Fahlbusch R, Rjosk HK: Treatment of hyperprolactinemia. In: Frontiers in neuroendocrinology. Ganong WF, Martini L (eds) New York: Raven Press, p 123, 1982
- 139 von Werder K, Eversmann T, Landgraf R, Rjosk HK: New aspects of medical treatment of prolactinomas. In: Prolactinomas: An interdisciplinary approach. Auer LM, Leeb G, Tscherne G, Urdl W, Walter GF (eds) Berlin-New York: Walter de Gruyter, p 309, 1985
- 140 Wilcke O, Heesen D, Winkelmann W: Experiences in 78 90-Yttrium implantations in acromegaly. In: Treatment of pituitary adenomas. Fahlbusch R, von Werder K (eds) Stuttgart: Thieme, p 284, 1978
- 141 Winkelmann W, Allolio B, Heesen D, et al: TRH-stimulated prolactin release in patients with prolactinoma during longterm treatment with bromocriptine or lisuride. Acta Endocrinol (Kbh) 102 (Suppl 253):37, 1983
- 142 Wollesen F, Anderson T, Karle A: Size reduction of extrasellar pituitary tumors during bromocriptine treatment. Ann Intern Med 96:281, 1982

- 143 Young RL, Bradley EM, Goldzieher JW, Myers PW, Lecocq
FR: Spectrum of nonpuerperal galactorrhea: report of
two cases evolving through the various syndromes. J
Clin Endocrinol Metab 27:461, 1967
- 144 Zacur HA, Chapanis NP, Lake CR, Ziegler M, Tyson JE:
Galactorrhea-amenorrhea: Psychological interaction
with neuroendocrine function. Am J Obstet Gynecol
125:859, 1976

LEBENS LAUF

Gertrud M. T. Wagner
Pariser Strasse 19
8000 München 80

11.9.1952	geboren als Tochter des Textildruckers Georg Wagner und seiner Ehefrau Hilda Wagner, geb. Burgkart in Augsburg, Bayern Konfession: röm.-kath.
9/58 - 7/65	Besuch der Volksschule Augsburg, Goethe-Schule
9/65 - 7/69	Besuch der Realschule St. Ursula, Augsburg
7/69	Mittlere Reife
9/69 - 2/72	Ausbildung zum Verlagskaufmann Presse-Druck- und Verlags-GmbH Augsburg
3/72	Kaufmannsgehilfenbrief der Industrie- und Handelskammer Augsburg
3/72 - 8/76	Berufsausübung
9/76 - 6/79	Besuch des Bayernkolleg Augsburg
6/79	Allgemeine Hochschulreife
10/79	Beginn des Studiums der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
8/81	Ärztliche Vorprüfung
3/83	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
8/85	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
10/85 - 9/86	Praktisches Jahr mit Gynäkologie als Wahlfach
11/86	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
12/86	Approbation als Arzt

